

21.9.2004

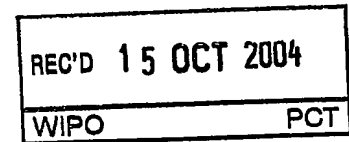
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2004年 4月 2日

出 願 番 号
Application Number: 特願2004-110573
[ST. 10/C]: [JP2004-110573]



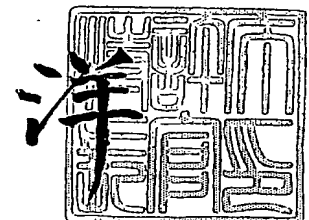
出 願 人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3083060

【書類名】 特許願
【整理番号】 WEJP-1
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61P 37/06
A61K 31/19
C07C 53/132

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 中出 真嗣

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 水野 弘貴

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 小野 岳児

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 南 真志

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 佐賀 寛

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 萩谷 洋

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 巾下 広

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内
【氏名】 倉田 晴登

【特許出願人】
【識別番号】 000185983
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 1 番 5 号
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社
【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 029595
【納付金額】 16,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

S1P 受容体結合能を有する化合物を含有してなる医薬。

【請求項 2】

免疫抑制剤である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】

S1P 受容体が EDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6 および／または EDG-8 である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 4】

S1P 受容体が EDG-6 である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】

EDG-6 結合能を有する化合物が EDG-6 アゴニストである請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

拒絶反応の予防および／または抑制剤である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 7】

拒絶反応が移植に対する拒絶反応、T 細胞介在性の拒絶反応、急性拒絶反応および／または慢性拒絶反応である請求項 6 記載の医薬。

【請求項 8】

移植が臓器、組織および／または細胞の移植である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 9】

臓器が腎臓、肝臓、心臓および／または肺、組織が皮膚移植片、角膜および／または骨、細胞が骨髓細胞および／または脾島細胞である請求項 8 記載の医薬。

【請求項 10】

自己免疫性疾患の予防および／または治療剤である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 11】

自己免疫性疾患が膠原病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および／または橋本病である請求項 10 記載の医薬。

【請求項 12】

アレルギー性疾患の予防および／または治療剤である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 13】

アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である請求項 12 記載の医薬。

【請求項 14】

リンパ球減少作用剤である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 15】

リンパ球減少作用剤が二次リンパ系組織へのホーミング促進作用剤、またはリンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制剤である請求項 14 記載の医薬。

【請求項 16】

リンパ球減少作用剤がガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用剤である請求項 14 記載の医薬。

【請求項 17】

S1P 受容体が EDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6 および／または EDG-8 である請求項 14 記載の医薬。

【請求項 18】

S1P 受容体が EDG-6 である請求項 17 記載の医薬。

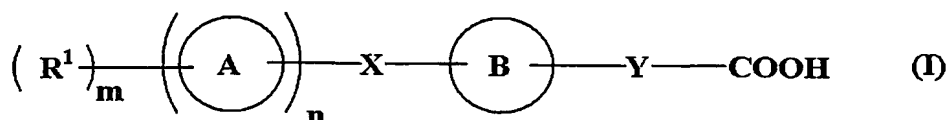
【請求項 19】

EDG-6 結合能を有する化合物が EDG-6 アゴニストである請求項 18 記載の医薬

【請求項 20】

S1P 受容体結合能を有する化合物が、一般式 (I)

【化 1】



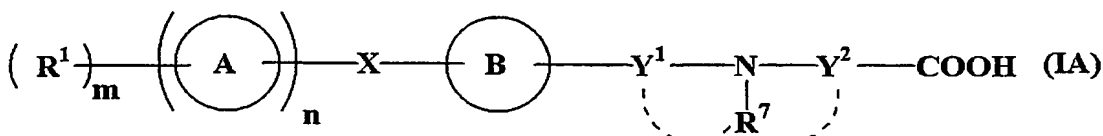
[式中、環 A は環状基を表わし、環 B はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、X は結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わすか、X で示されるスペーサーの原子 1 つは環 B の置換基と一緒にあって、置換基を有していてもよい環を形成してもよく、Y は結合手または主鎖の原子数 1～10 のスペーサーを表わすか、Y で示されるスペーサーの原子 1 つは環 B の置換基と一緒にあって、置換基を有していてもよい環を形成してもよく、n は 0 または 1 を表わし、n が 1 の場合、m は 0 または 1～7 の整数を表わし、かつ R¹ は置換基を表わし、かつ m が 2 以上のとき複数の R¹ は同じでも異なっているとしてもよく、n が 0 の場合、m は 1 を表わし、かつ R¹ は水素原子または置換基を表わすものとする。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 21】

一般式 (IA)

【化 2】



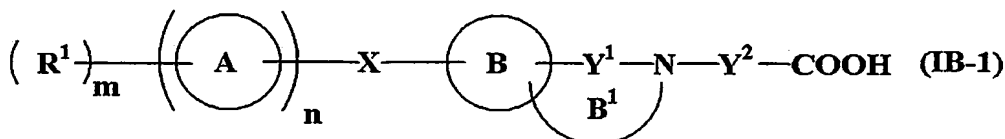
[式中、Y¹ および Y² は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1～9 のスペーサーを表わし (ただし、Y¹ と Y² の主鎖の原子数の総数は 9 を超えないものとする。)、R⁷ は水素原子または置換基を表わすか、Y¹ および/または Y² で示されるスペーサーの原子 1 つは R⁷ と一緒にあって、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。その他の記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物である請求項 20 記載の医薬。

【請求項 22】

一般式 (IB-1)

【化 3】

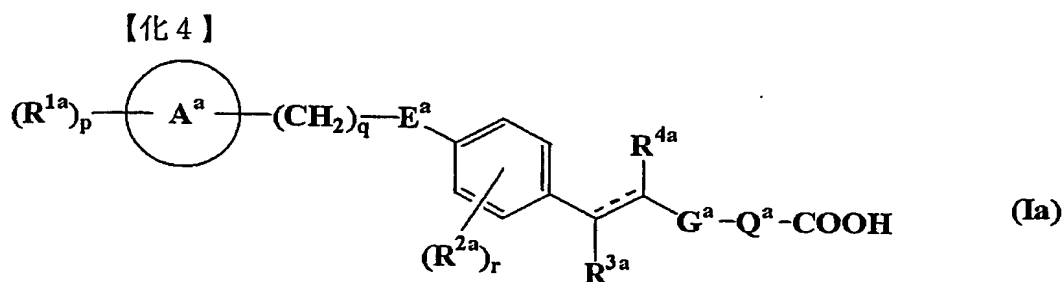


[式中、環 B¹ は Y で示されるスペーサーの窒素原子 1 つが環 B の置換基と一緒にあって表わす、置換基を有していてもよい含窒素複素環を表わし、その他の記号は請求項 20 および 21 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物である請求項 20 記載の医薬。

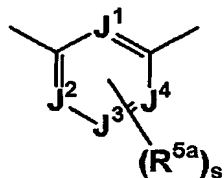
【請求項 23】

S1P 受容体結合能を有する化合物が、一般式 (Ia)



〔式中、 R^{1a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 A^a 環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、 E^a は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし（基中、 R^{6a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。）、 R^{2a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{3a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 R^{4a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 R^{2a} と R^{4a} は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 G^a は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし（基中、 R^{7a} は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。）、 Q^a は、C1～4アルキレン基または

【化 5】



基を表わし、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 R^{5a} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9) $-\text{OR}^{9a}$ 基、(10) $-\text{SR}^{10a}$ 基、(11) $-\text{COOR}^{11a}$ 基、(12) $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{13a}$ 基、(13) $-\text{CONR}^{14a}\text{R}^{15a}$ 基、(14) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16a}\text{R}^{17a}$ 基、(15) $-\text{NR}^{18a}\text{COR}^{19a}$ 基、(16) $-\text{NR}^{20a}\text{SO}_2\text{R}^{21a}$ 基、(17) $-\text{SO}_2\text{R}^{22a}$ 基、または(18) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{23a})_2$ 基を表わし（基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 R^{20a} および R^{23a} は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、 R^{12a} と R^{13a} 、 R^{14a} と R^{15a} 、 R^{16a} と R^{17a} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、 R^{19a} および R^{21a} は、それぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 R^{22a} は、水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。）、 p は、0または1～5の整数を表わし、 q は、4～6の整数を表わし、 r は、0または1～4の整数を表わし、 s は、0または1～4の整数を表わし、

【化 6】

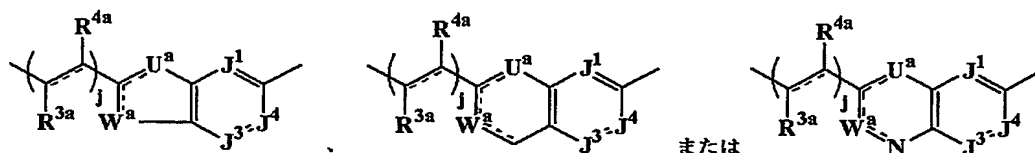
は、一重結合または二重結合を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 2 または 14 記載の医薬。

【請求項 24】

Y が

【化 7】



[式中、U^a は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、W^a は、炭素原子または窒素原子を表わし、j は 0 または 1 を表わし、J¹、J³ および J⁴ は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は 2 個以下である。）、R^{3a} および R^{4a} は、それぞれ独立して水素原子または C 1～8 アルキル基を表わし、

【化 8】

は、一重結合または二重結合を表わす。]

である請求項 2 または 14 記載の医薬。

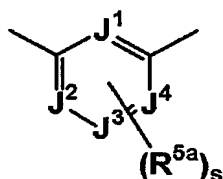
【請求項 25】

Q^a が C 1～4 アルキル基である請求項 23 記載の医薬。

【請求項 26】

Q^a が

【化 9】



[式中、全ての記号は請求項 22 記載の記号と同じ意味を表わす。]

である請求項 23 記載の医薬。

【請求項 27】

(1) 2-〔3-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕プロパノイルアミノ〕酢酸、(2) 3-〔3-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕プロピルアミノ〕プロパン酸、(3) 3-〔2-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕エチルアミノ〕プロパン酸、(4) 2-〔3-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕プロピルアミノ〕酢酸、(5) 2-〔N-メチル-3-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕プロピルアミノ〕酢酸、(6) N-((2E)-3-〔2-メチル-4-〔(5-フェニルペンチル)オキシ〕フェニル〕プロパー-2-エニル)-β-アラニン、または(7) N-((2E)-3-〔4-〔(5-フェニルペンチル)オキシ〕フェニル〕-2-プロペニル)-β-アラニンである請求項 25 記載の医薬。

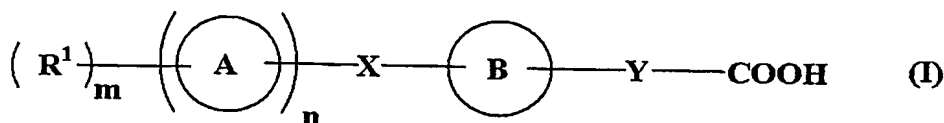
【請求項 28】

(1) 3-カルボキシ-5-〔3-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕プロパノイルアミノ〕安息香酸または(2) 2-クロロ-5-〔3-〔2-フルオロ-4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕プロパノイルアミノ〕安息香酸である請求項 26 記載の医薬。

【請求項 29】

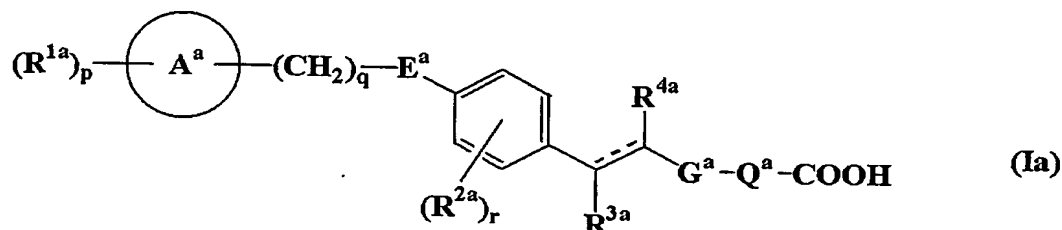
一般式 (I)

【化10】



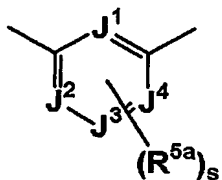
〔式中、全ての記号は請求項20記載の記号と同じ意味を表わす。ただし一般式 (Ia) 〕

【化11】



〔式中、 R^{1a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 A^a 環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、 E^a は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし（基中、 R^{6a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。）、 R^{2a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{3a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 R^{4a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 R^{2a} と R^{4a} は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 G^a は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし（基中、 R^{7a} は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。）、 Q^a は、C1～4アルキレン基または

【化12】



基を表わし、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 R^{5a} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9) $-\text{OR}^{9a}$ 基、(10) $-\text{SR}^{10a}$ 基、(11) $-\text{COOR}^{11a}$ 基、(12) $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{13a}$ 基、(13) $-\text{CONR}^{14a}\text{R}^{15a}$ 基、(14) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16a}\text{R}^{17a}$ 基、(15) $-\text{NR}^{18a}\text{COR}^{19a}$ 基、(16) $-\text{NR}^{20a}\text{SO}_2\text{R}^{21a}$ 基、(17) $-\text{SO}_2\text{R}^{22a}$ 基、または(18) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{23a})_2$ 基を表わし（基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 R^{20a} および R^{23a} は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、 R^{12a} と R^{13a} 、 R^{14a} と R^{15a} 、 R^{16a} と R^{17a} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、 R^{19a} および R^{21a} は、それぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置

換されたC1～8アルキル基を表わし、 R^{22a} は、水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、pは、0または1～5の整数を表わし、qは、4～6の整数を表わし、rは、0または1～4の整数を表わし、sは、0または1～4の整数を表わし、

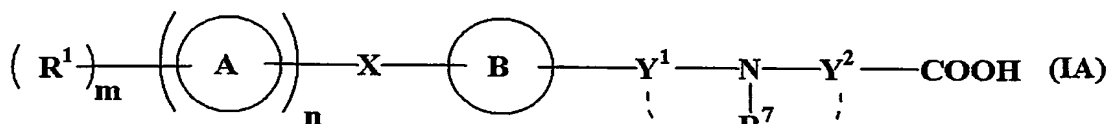
【化13】

は、一重結合または二重結合を表わす。)で示される化合物を除く。]
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩。

【請求項30】

一般式 (IA)

【化14】

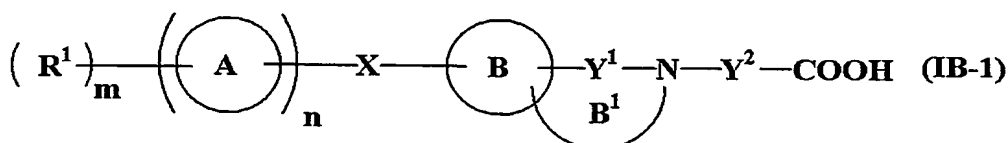


[式中、全ての記号は請求項20および21記載の記号と同じ意味を表わす。]
である請求項29記載の化合物。

【請求項31】

一般式 (IB-1)

【化15】



[式中、全ての記号は請求項20、21および22記載の記号と同じ意味を表わす。]
である請求項29記載の化合物。

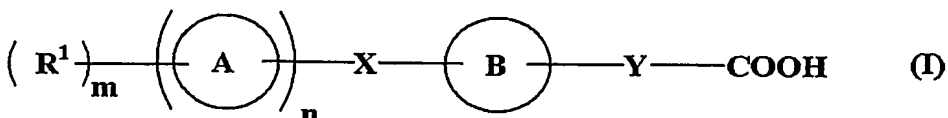
【請求項32】

1) N-{(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパー2-エニル}-β-アラニン、2) N- {[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}-β-アラニン、3) 1- {[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸、4) 1- {[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸、5) N-{(2E)-3-[2-メチル-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパー2-エニル}-β-アラニン、6) 1- {(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル}ピペリジン-4-カルボン酸、7) 1- {(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル}アゼチジン-3-カルボン酸、または8) N- {3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニンである請求項29記載の化合物。

【請求項33】

一般式 (I)

【化16】



[式中、全ての記号は請求項20記載の記号と同じ意味を表わす。]
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分とするEDG-6活性

化剤。

【請求項 34】

請求項 29 記載の化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 35】

S1P 受容体結合能を有する化合物と、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T 細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医薬。

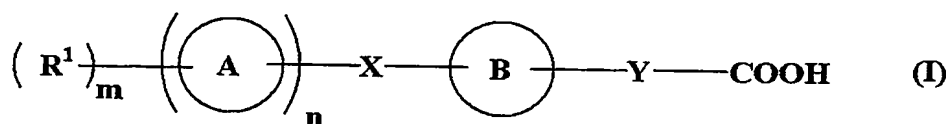
【請求項 36】

S1P 受容体結合能を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫抑制方法。

【請求項 37】

S1P 受容体結合能を有する化合物が、一般式 (I)

【化 17】

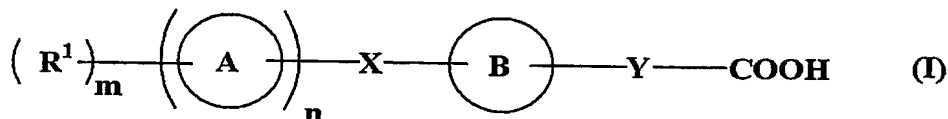


[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 36 記載の免疫抑制方法。

【請求項 38】

一般式 (I)

【化 18】

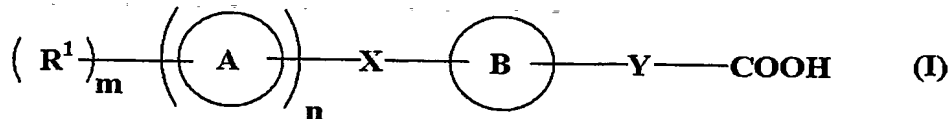


[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるリンパ球減少方法。

【請求項 39】

一般式 (I)

【化 19】



[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における EDG-6 活性化方法。

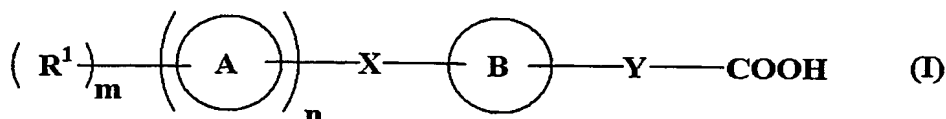
【請求項 40】

免疫抑制剤を製造するための、S1P 受容体結合能を有する化合物の使用。

【請求項 41】

S1P 受容体結合能を有する化合物が、一般式 (I)

【化 2 0】

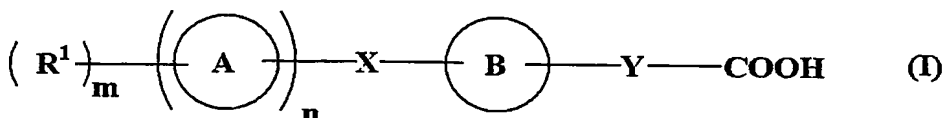


〔式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。〕
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 40 記載の使用。

【請求項 42】

リンパ球減少作用剤を製造するための、一般式 (I)

【化 2 1】

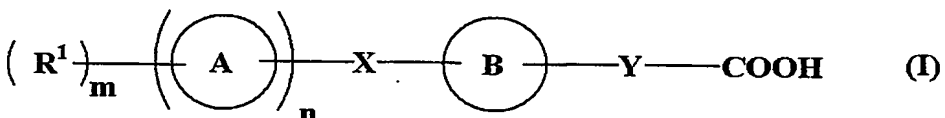


〔式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。〕
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用。

【請求項 43】

E D G-6 活性化剤を製造するための、一般式 (I)

【化 2 2】



〔式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。〕
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用。

【請求項 44】

1) N-((2E)-3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパー-2-エニル)-β-アラニン、または 7) N-((2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)-β-アラニン
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】S1P受容体結合能を有する化合物を有効成分として含有してなる医薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸（以下S1Pと略記）受容体結合能を有する化合物およびそれらを有効成分とする医薬に関する。

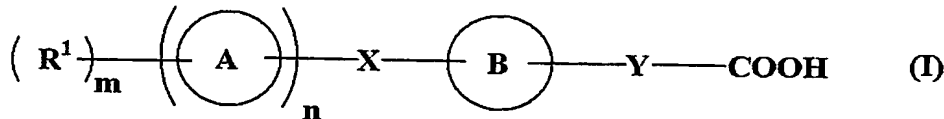
【0002】

さらに詳しく言えば、本発明は

- (1) S1P受容体結合能を有する化合物、
- (2) それらを有効成分とする医薬、
- (3) 一般式 (I)

【0003】

【化1】



【0004】

(式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩、

- (4) 前記一般式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩を有効成分とする医薬に関する。

【背景技術】

【0005】

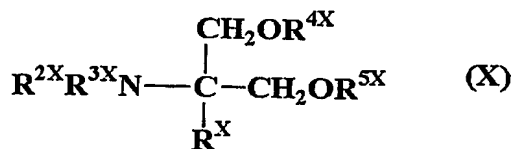
FTY720は、スフィンゴシンに類似した構造をしており、免疫抑制作用を有することが知られている。長らくその標的分子は不明であったが、最近になって、FTY720は生体内でリン酸化を受け、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体に結合することが明らかになった。詳細な検討の結果、FTY720のリン酸化体は後述するS1P受容体のうち、EDG-1、EDG-3、EDG-6およびEDG-8に結合し、EDG-5には結合しないことも明らかになった。現在、FTY720は生体内でリン酸化を受けてからS1P受容体に作用することで免疫抑制作用を示すと考えられている (非特許文献1および2参照)。

【0006】

このFTY720は、一般式 (X)

【0007】

【化2】



【0008】

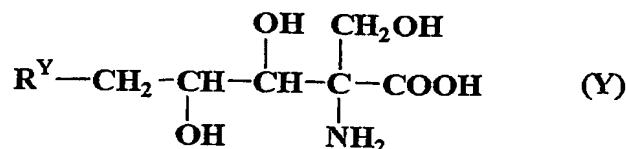
(式中、 R^X は、置換基を有していてもよい直鎖あるいは分枝鎖状の炭素鎖、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいシクロアルキル基等を、 R^{2X} 、 R^{3X} 、 R^{4X} 、 R^{5X} は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル基、アラルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を表わす (必要な部分のみ抜粋)。) 示される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール化合物またはその製薬上許容される塩に含まれ、それらが免疫抑制剤として有用であることが開示されている (特許文献1参照)。

【0009】

また、FTY720に類似した化合物として、一般式 (Y)

【0010】

【化3】

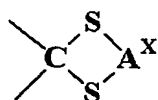


【0011】

(式中、 R^Y は、C1～30のアルキル基、C1～6のヒドロキシアルキル基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{n^Y}\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_{m^Y}\text{CH}_3$ (ここで、 n^Y 、 m^Y はそれぞれ1～10の整数を表わす。)、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{p^Y}-\text{C}(=\text{X}^Y)-(\text{CH}_2)_{q^Y}\text{CH}_3$ (ここで、 $>\text{C}=\text{X}^Y$ 基は

【0012】

【化4】



【0013】

(式中、 A^Y はC1～4のアルキレン基を表わす。)、 $>\text{C}=\text{N}-\text{OB}^Y$ (B^Y は水素またはC1～4のアルキル基を表わす。)もしくは $>\text{CHNH}_2$ を示す。(p^Y 、 q^Y はそれぞれ1～10の整数を表わす。)) または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}^Y$ (Y^Y はC1～30のアルキル基を表わす。)により表わされる基を表わす。)

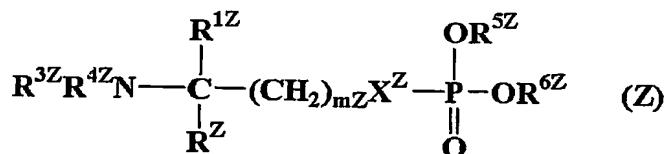
で示される2-アミノペンタン酸化合物、その塩、その γ -ラクトン化合物またはその保護基により保護された化合物が免疫抑制剤として有用であることが開示されている(特許文献2参照)。

【0014】

さらに、一般式 (Z)

【0015】

【化5】

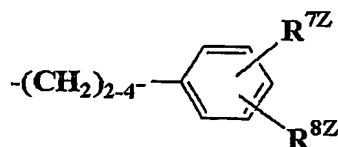


【0016】

(式中、 R^Z は、C13～20アルキル基(鎖内に1個の酸素原子を有してもよく、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基で置換されていてもよい)または

【0017】

【化6】



【0018】

(式中、 R^{7Z} は、水素原子、C1～4アルキル基またはC1～4アルコキシ基を表わし、 R^{8Z} は、置換されていてもよいC1～20アルカノイル基等を表わす。)

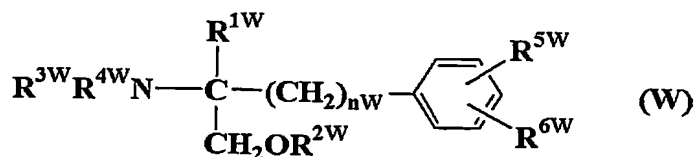
で示される部分構造を表わし、 R^{1Z} は、水素原子、C1～6アルキル基(OH基、アシ

ル基、ハロゲン原子、シクロアルキル基、フェニル基および／またはヒドロキシフェニル基で置換されていてもよい)、C 2～6 アルケニル基、C 2～6 アルキニル基またはフェニル基 (OH 基で置換されていてもよい) を、 $R^3 Z$ 、 $R^4 Z$ は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～4 アルキル基 (ハロゲン原子またはアシル基で置換されていてもよい) を、 $R^5 Z$ は、水素原子または C 1～4 アルキル基 (1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい) を、 $R^6 Z$ は、水素原子または C 1～4 アルキル基 (ハロゲン原子で置換されていてもよい) を、 X^Z は、酸素原子または結合手を、 m^Z は、1～3 の整数を表わす (必要な部分のみ抜粋)。

で示される化合物またはその塩、および一般式 (W)

【0019】

【化7】



【0020】

(式中、 $R^1 W$ は、水素原子、C 1～6 アルキル基 (OH 基、アシル基、ハロゲン原子、シクロアルキル基、フェニル基および／またはヒドロキシフェニル基で置換されていてもよい)、C 2～6 アルケニル基、C 2～6 アルキニル基またはフェニル基 (OH 基で置換されていてもよい) を、 $R^2 W$ は、水素原子、C 1～4 アルキル基またはアシル基を、 $R^3 W$ 、 $R^4 W$ は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～4 アルキル基 (ハロゲン原子またはアシル基で置換されていてもよい) を、 $R^5 W$ は、水素原子、C 1～4 アルキル基または C 1～4 アルコキシ基を、 $R^6 W$ は、置換されていてもよい C 1～20 アルカノイル基等を、 n^W は、2～4 の整数を表わす (必要な部分のみ抜粋)。

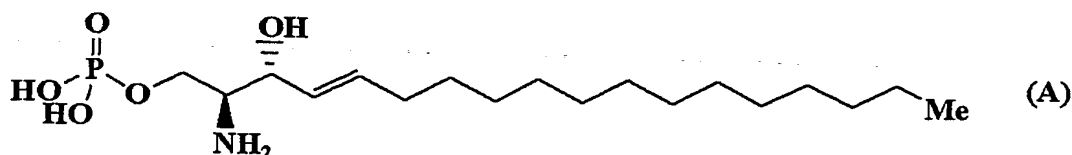
で示される化合物またはその塩が免疫抑制作用を有することが開示されている。(特許文献3参照)。

【0021】

一方、S 1 P (構造を下図 (A) に示す。) は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッセンジャーとして働くことが提唱されている (バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochem. Pharm.)、58、201 (1999))。

【0022】

【化8】



【0023】

S 1 P の受容体としては、G タンパク共役型受容体の EDG-1 とその類縁分子である EDG-3、EDG-5、EDG-6 および EDG-8 (別にそれぞれ S 1 P₁、S 1 P₃、S 1 P₂、S 1 P₄、および S 1 P₅ と命名されている。) が知られており、これらは、リゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体である EDG-2、EDG-4 および EDG-7 とあわせて EDG 受容体ファミリーと呼ばれている。S 1 P 受容体は S 1 P と結合し、同受容体にカップリングした G タンパクを介して細胞内にシグナルを伝える。S 1 P 受容体に結合しうる G タンパクとしては G_s、G_i、G_q、G_{12/13} 等が知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、細胞増殖抑制作用、細胞遊走作用、細胞遊走抑制作用等の応答に関与するとされる。

【0024】

S1Pの生物学的作用として、インビトロ (in vitro) 実験では平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制作用、血小板凝集作用、細胞遊走促進作用、細胞遊走抑制作用等が、またインビボ (in vivo) 実験では血圧調節作用、血管新生促進作用、腎血流減少作用、肺線維化抑制作用、リンパ球のリンパ器官へのホーミング促進作用等が知られている。このような様々な生理作用は、細胞膜に存在するS1P受容体を介して起こると考えられているが、実際にS1P受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは、一部を除いてほとんど明らかにされていない。

【0025】

最近になって、S1Pサブタイプの一つであるEDG-6が、インビトロで分化させたヒトおよびマウスの樹状細胞からクローニングされ、EDG-1、EDG-3およびEDG-5との相同性がアミノ酸レベルで約45%であることがわかった。EDG-6は、他のEDG受容体とは異なり、脾臓、白血球、リンパ腺、胸腺、骨髄、肺等のリンパ系および造血系の細胞および組織に局在して強く発現している。このことから、EDG-6は炎症過程あるいは免疫系におけるS1Pの作用に深く関わっていると考えられている (バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Bio-chemical and Biophysical Research Communications)、268、583 (2000))。

【0026】

また、EDG-6ポリペプチドあるいはそのホモログが、免疫調節作用、抗炎症作用等に関与する可能性があり、それらが、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の治療に利用できる可能性が知られている。

【0027】

したがって、EDG-6に作用する薬剤は、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および/または治療薬として有用であると考えられる。

【0028】

これまでのところ、EDG-6結合能を有する低分子化合物として、前述したように、生体内での変換によって生じるFTY720のリン酸化体およびそのアナログなどが知られているが、それらのほとんどはリン酸誘導体であり、それ以外の低分子化合物はほとんど知られていない。

【0029】

FTY720の免疫抑制作用とEDG-6との関連性を示唆するデータとしては、例えば、EDG-6過剰発現細胞のS1P惹起による遊走促進作用に対して、FTY720が抑制的に働くという報告がある一方で、ケモカイン受容体であるCCR5とEDG-6 (S1P₄)との共発現細胞においては、遊走に対してFTY720がむしろ促進的に作用するとの報告がある。

【0030】

このような状況の中、ヒトでの腎移植を対象として、FTY720を用いた臨床試験が行われ、FTY720は急性拒絶反応発現率を有意に低下させる作用を持つことが発表された。FTY720は主作用として末梢血中のリンパ球数を減少させるが、リンパ球の増殖、活性化、記憶機能、およびウイルス感染時における異物認識機能に対しては抑制作用を示さないことが分かり、臓器移植に対する拒絶反応という重篤な疾患の治療に限れば、リスクベネフィットの観点からFTY720は有用であることも示唆された。

【0031】

しかしながら、FTY720は、投与後に徐脈が認められるとの副作用も報告されており (ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ソサイエティ・オブ・ネフロロジー (J. Am. Soc. Nephrol.)、13、1073、(2002))、使用にあたっては十分な注意が必要

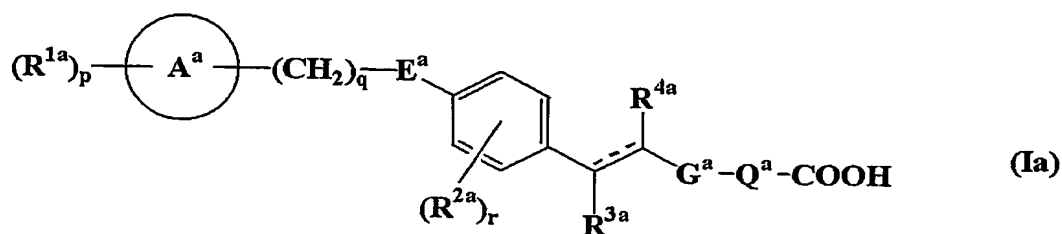
である。しかも、FTY720の副作用の原因が何に由来するのかは明確にされていないため臓器移植に対する拒絶反応以外の疾患においては、リスクベネフィットの観点から使用できない可能性もある。また、前述したように、FTY720は、化合物が投与されたそのままの状態ではなく、生体内で代謝（リン酸化）を受けることで、免疫抑制作用を発揮するとされている。このような特徴を有する薬剤、つまり副作用があり、代謝によって活性本体となる薬剤は、その代謝酵素の発現量あるいは触媒能に個人差が存在したり、あるいは生体内における分布・局在によっては、臨床に用いる際、対象となる患者の選定、投与量の設定あるいは投与方法等の限定が必要になる等の問題点が懸念される。そこで、このような副作用がなく、代謝を受けずともその効果が認められる安全性の高い薬剤が求められている。

【0032】

なお、一般式 (Ia)

【0033】

【化9】

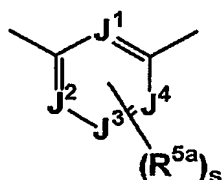


【0034】

(式中、 R^{1a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 A^a 環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わし、 E^a は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし（基中、 R^{6a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。）、 R^{2a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{3a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 R^{4a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 R^{2a} と R^{4a} は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 G^a は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし（基中、 R^{7a} は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わす。）、 Q^a は、C1～4アルキレン基または

【0035】

【化10】



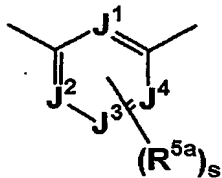
【0036】

基を表わし、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 R^{5a} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9) $-\text{OR}^{9a}$ 基、(10) $-\text{SR}^{10a}$ 基、(11) $-\text{COOR}^{11a}$ 基、(12) $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{13a}$ 基、(13) $-\text{CONR}^{14a}\text{R}^{15a}$ 基、(14) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16a}$

R^{17a} 基、(15) $-NR^{18a}COR^{19a}$ 基、(16) $-NR^{20a}SO_2R^{21a}$ 基、(17) $-SO_2R^{22a}$ 基、または (18) $-OP(O)(OR^{23a})_2$ 基を表わし (基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 R^{20a} および R^{23a} は、それぞれ独立して、水素原子、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、 R^{12a} と R^{13a} 、 R^{14a} と R^{15a} 、 R^{16a} と R^{17a} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環ヘテロ環 (このヘテロ環は、C1~8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。) を表わし、 R^{19a} および R^{21a} は、それぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、 R^{22a} は、水酸基、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5~7の単環炭素環、または1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環ヘテロ環を表わす。) 、ただし、 Q^a が

【0037】

【化11】



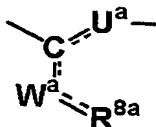
【0038】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

基を表わし、かつ J^2 が R^{5a} 基によって置換された炭素原子を表わすとき、 G^a は、

【0039】

【化12】



【0040】

(式中、 U^a は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、 W^a は、炭素原子または窒素原子を表わし、 R^{8a} と J^2 に結合した R^{5a} が一緒になって、単結合、炭素原子、または窒素原子を表わす。) 、を表わしてもよく p は、0または1~5の整数を表わし、 q は、4~6の整数を表わし、 r は、0または1~4の整数を表わし、 s は、0または1~4の整数を表わし、

【0041】

【化13】

【0042】

は、一重結合または二重結合を表わす。)

で示されるカルボン酸誘導体、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩が、EDG-1アゴニストとして有用であることが開示されているが、EDG-6および免疫抑制剤に関する記載はない (特許文献4参照) 。

【0043】

【特許文献1】国際公開WO94/008943号パンフレット

【特許文献2】特開平3-128347号公報

【特許文献3】国際公開WO02/076995号パンフレット

【特許文献4】国際公開WO02/092068号パンフレット

【特許文献5】国際公開WO02/085290号パンフレット

【非特許文献1】サイエンス (Science)、296、346 (2002)

【非特許文献2】ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、277、21453 (2002)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0044】

移植に対する拒絶反応の予防および／または治療には、免疫抑制剤が一般に用いられている。しかしながら、現在多く用いられている免疫抑制剤は、かなりの頻度で重篤な副作用が発現することが知られている。またFTY720は臨床で用いる際にその代謝酵素の影響が懸念され、副作用も報告されている。そこで、安全で、かつ代謝酵素に影響されないで高い効果を示す薬剤が非常に切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0045】

FTY720が有する免疫抑制作用が、FTY720に特異的な作用なのか、あるいは他の化合物にもその作用が見出され得るものなのか、詳細は不明であったが、本発明者らは、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体について鋭意研究を行っていたところ、意外にも本発明化合物が、代謝(リン酸化)を受けることなしに、EDG-6に対して強い結合能を示すことを見出した。さらにこれら本発明化合物が、インビボ実験においてリンパ球の二次リンパ組織へのホーミングを促進し、FTY720様の免疫抑制作用を有することもあわせて確認し、S1P結合能を有する化合物が免疫抑制剤となり得る可能性を検証し、本発明を完成した。

【0046】

本発明は、

- [1] S1P受容体結合能を有する化合物を含有してなる医薬；
- [2] 免疫抑制剤である上記[1]記載の医薬；
- [3] S1P受容体がEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6および／またはEDG-8である上記[2]記載の医薬；
- [4] S1P受容体がEDG-6である上記[3]記載の医薬；
- [5] EDG-6結合能を有する化合物がEDG-6アゴニストである上記[4]記載の医薬；
- [6] 拒絶反応の予防および／または抑制剤である上記[2]記載の医薬；
- [7] 拒絶反応が移植に対する拒絶反応、T細胞介在性の拒絶反応、急性拒絶反応および／または慢性拒絶反応である上記[6]記載の医薬；
- [8] 移植が臓器、組織および／または細胞の移植である上記[7]記載の医薬；
- [9] 臓器が腎臓、肝臓、心臓および／または肺、組織が皮膚移植片、角膜および／または骨、細胞が骨髄細胞および／または脾臓細胞である上記[8]記載の医薬；
- [10] 自己免疫性疾患の予防および／または治療剤である上記[2]記載の医薬；
- [11] 自己免疫性疾患が膠原病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および／または橋本病である上記[10]記載の医薬；
- [12] アレルギー性疾患の予防および／または治療剤である上記[2]記載の医薬；
- [13] アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である上記[12]記載の医薬；
- [14] リンパ球減少作用剤である上記[1]記載の医薬；
- [15] リンパ球減少作用剤が二次リンパ系組織へのホーミング促進作用剤、またはリンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制剤である上記[14]記載の医薬；
- [16] リンパ球減少作用剤がガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用剤である上記[14]記載の医薬；
- [17] S1P受容体がEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6および／ま

たはEDG-8である上記[14]記載の医薬;

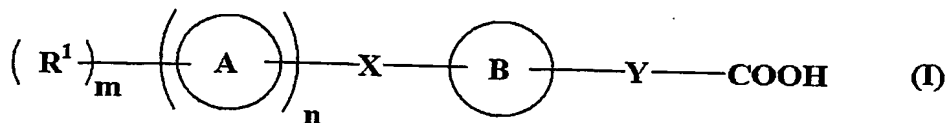
[18] S1P受容体がEDG-6である上記[17]記載の医薬;

[19] EDG-6結合能を有する化合物がEDG-6アゴニストである上記[18]記載の医薬;

[20] S1P受容体結合能を有する化合物が、一般式(I)

【0047】

【化14】



【0048】

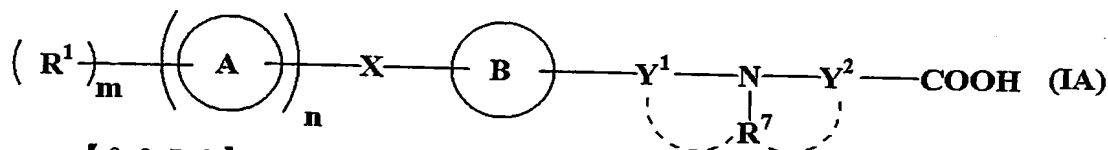
[式中、環Aは環状基を表わし、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、Xは結合手または主鎖の原子数1~8のスペーサーを表わすか、Xで示されるスペーサーの原子1つは環Bの置換基と一緒に、置換基を有していてもよい環を形成してもよく、Yは結合手または主鎖の原子数1~10のスペーサーを表わすか、Yで示されるスペーサーの原子1つは環Bの置換基と一緒に、置換基を有していてもよい環を形成してもよく、nは0または1を表わし、nが1の場合、mは0または1~7の整数を表わし、かつR¹は置換基を表わし、かつmが2以上のとき複数のR¹は同じでも異なっているとしてもよく、nが0の場合、mは1を表わし、かつR¹は水素原子または置換基を表わすものとする。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である上記[1]記載の医薬;

[21] 一般式(IA)

【0049】

【化15】



【0050】

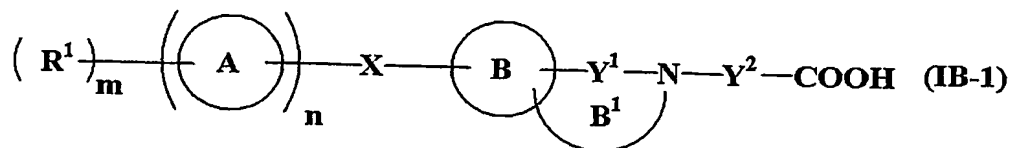
[式中、Y¹およびY²は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~9のスペーサーを表わし(ただし、Y¹とY²の主鎖の原子数の総数は9を超えないものとする。)、R⁷は水素原子または置換基を表わすか、Y¹および/またはY²で示されるスペーサーの原子1つはR⁷と一緒に、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。その他の記号は上記[20]記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物である上記[20]記載の医薬;

[22] 一般式(IB-1)

【0051】

【化16】



【0052】

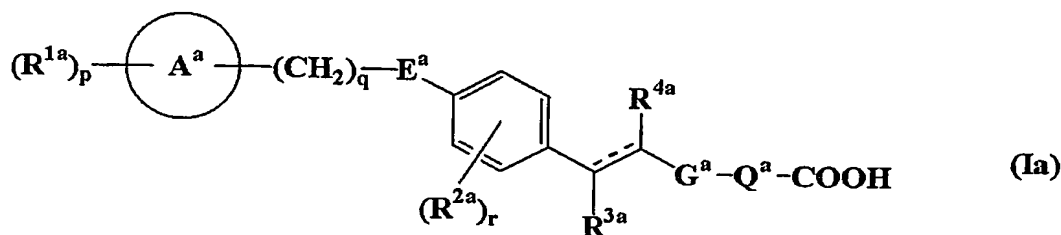
[式中、環B¹はYで示されるスペーサーの窒素原子1つが環Bの置換基と一緒に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を表わし、その他の記号は上記[20]および[21]記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物である上記[20]記載の医薬;

[23] S1P受容体結合能を有する化合物が、一般式(Ia)

【0053】

【化17】

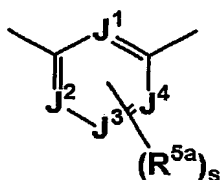


【0054】

〔式中、 R^{1a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 A^a 環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、 E^a は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし（基中、 R^{6a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。）、 R^{2a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{3a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 R^{4a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 R^{2a} と R^{4a} は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 G^a は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし（基中、 R^{7a} は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。）、 Q^a は、C1～4アルキレン基または

【0055】

【化18】



【0056】

基を表わし、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 R^{5a} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9) $-\text{OR}^{9a}$ 基、(10) $-\text{SR}^{10a}$ 基、(11) $-\text{COOR}^{11a}$ 基、(12) $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{13a}$ 基、(13) $-\text{CONR}^{14a}\text{R}^{15a}$ 基、(14) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16a}\text{R}^{17a}$ 基、(15) $-\text{NR}^{18a}\text{COR}^{19a}$ 基、(16) $-\text{NR}^{20a}\text{SO}_2\text{R}^{21a}$ 基、(17) $-\text{SO}_2\text{R}^{22a}$ 基、または(18) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{23a})_2$ 基を表わし（基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 R^{20a} および R^{23a} は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、 R^{12a} と R^{13a} 、 R^{14a} と R^{15a} 、 R^{16a} と R^{17a} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、 R^{19a} および R^{21a} は、それぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 R^{22a} は、水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫

黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。) 、pは、0または1～5の整数を表わし、qは、4～6の整数を表わし、rは、0または1～4の整数を表わし、sは、0または1～4の整数を表わし、

【0057】

【化19】

【0058】

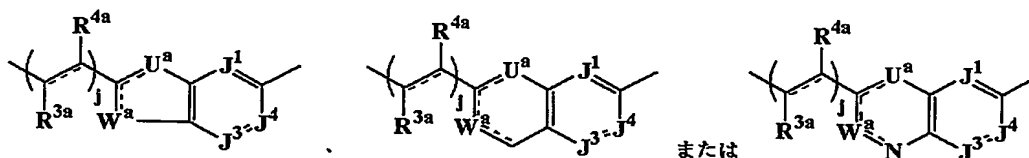
は、一重結合または二重結合を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である上記[2]または[14]記載の医薬;

[24] Yが

【0059】

【化20】



【0060】

[式中、U^aは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、W^aは、炭素原子または窒素原子を表わし、jは0または1を表わし、J¹、J³およびJ⁴は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし(ただし、窒素原子は2個以下である。)、R^{3a}およびR^{4a}は、それぞれ独立して水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

【0061】

【化21】

【0062】

は、一重結合または二重結合を表わす。]

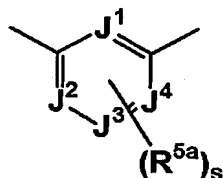
である上記[2]または[14]記載の医薬;

[25] Q^aがC1～4アルキル基である上記[23]記載の医薬;

[26] Q^aが

【0063】

【化22】



【0064】

[式中、全ての記号は上記[22]記載の記号と同じ意味を表わす。]

である上記[23]記載の医薬;

[27] (1) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、(2) 3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、(3) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、(4) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、(5) 2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、6) N-((2E)-3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパ-2-エニル)-β-アラニン、または7) N-((2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)-β-アラニンである上記[25]

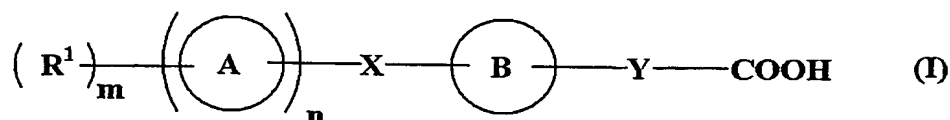
】記載の医薬；

〔28〕 (1) 3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸または(2) 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸である上記〔26〕記載の医薬；

〔29〕 一般式 (I)

【0065】

【化23】

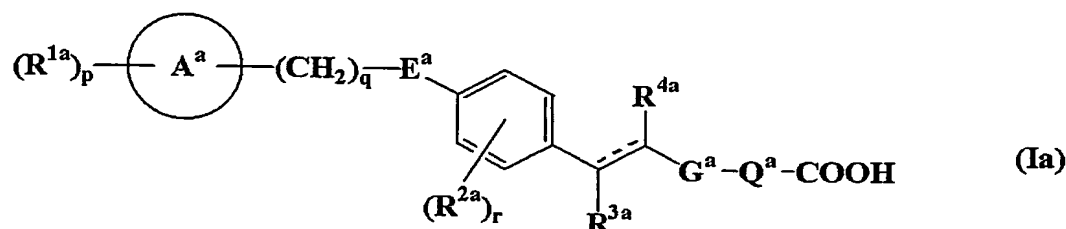


【0066】

〔式中、全ての記号は上記〔20〕記載の記号と同じ意味を表わす。ただし一般式 (I a)

【0067】

【化24】

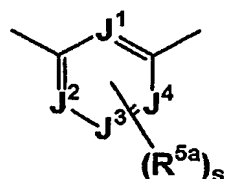


【0068】

(式中、 R^{1a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 A^a 環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、 E^a は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし(基中、 R^{6a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。)、 R^{2a} は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{3a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 R^{4a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 R^{2a} と R^{4a} は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 G^a は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし(基中、 R^{7a} は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、 Q^a は、C1～4アルキレン基または

【0069】

【化25】



【0070】

基を表わし、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし(ただし、窒素原子は2個以下である。)、 R^{5a} は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル

基、(6)トリフルオロメトキシ基、(7)フェニル基、(8)テトラゾリル基、(9) $-OR^{9a}$ 基、(10) $-SR^{10a}$ 基、(11) $-COOR^{11a}$ 基、(12) $-NR^{12a}R^{13a}$ 基、(13) $-CONR^{14a}R^{15a}$ 基、(14) $-SO_2NR^{16a}R^{17a}$ 基、(15) $-NR^{18a}COR^{19a}$ 基、(16) $-NR^{20a}SO_2R^{21a}$ 基、(17) $-SO_2R^{22a}$ 基、または(18) $-OP(O)(OR^{23a})_2$ 基を表わし(基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 R^{20a} および R^{23a} は、それぞれ独立して、水素原子、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、 R^{12a} と R^{13a} 、 R^{14a} と R^{15a} 、 R^{16a} と R^{17a} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環複素環(この複素環は、C1~8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。)を表わし、 R^{19a} および R^{21a} は、それぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、 R^{22a} は、水酸基、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5~7の単環炭素環、または1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環複素環を表わす。)、pは、0または1~5の整数を表わし、qは、4~6の整数を表わし、rは、0または1~4の整数を表わし、sは、0または1~4の整数を表わし、

【0071】

【化26】

【0072】

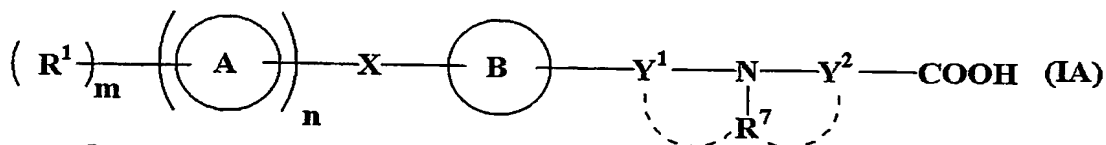
は、一重結合または二重結合を表わす。)で示される化合物を除く。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩;

【30】 一般式(IA)

【0073】

【化27】



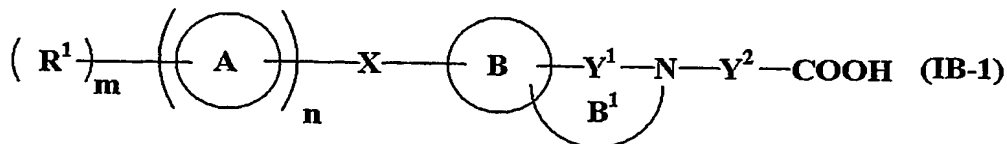
【0074】

[式中、全ての記号は上記【20】および【21】記載の記号と同じ意味を表わす。]
である上記【29】記載の化合物;

【31】 一般式(IB-1)

【0075】

【化28】



【0076】

[式中、全ての記号は上記【20】、【21】および【22】記載の記号と同じ意味を表わす。]

である上記【29】記載の化合物;

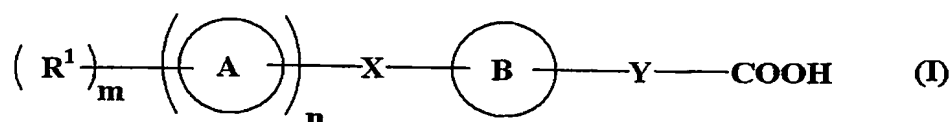
【32】 1) $N - \{ (2E) - 3 - [4 - (3\text{-フェニルプロポキシ}) \text{フェニル}] \text{プロパ-2-エニル} \} - \beta\text{-アラニン}$ 、2) $N - \{ [6 - (3\text{-フェニルプロポキシ}) - 2\text{-ナフチル}] \text{メチル} \} - \beta\text{-アラニン}$ 、3) $1 - \{ [6 - (3\text{-フェニルプロポキシ}) - 2\text{-ナフチル}] \text{メチル} \} \text{アゼチジン-3-カルボン酸}$ 、4) $1 - \{ [6 - (3\text{-フ$

エニルプロポキシ) - 2-ナフチル] メチル} ピペリジン-4-カルボン酸、5) N-
 { (2E) - 3- [2-メチル-4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2-
 エニル} -β-アラニン、6) 1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] -2-プロペニル} ピペリジン-4-カルボン酸、7) 1- { (2E) -
 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] -2-プロペニル} アゼチジン-3-
 カルボン酸、または8) N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロ
 ピル} -β-アラニンである請求項 29 記載の化合物；

[33] 一般式 (I)

【0077】

【化29】



【0078】

[式中、全ての記号は上記 [20] 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分とする EDG-6 活性
 化剤；

[34] 上記 [29] 記載の化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してな
 る医薬組成物；

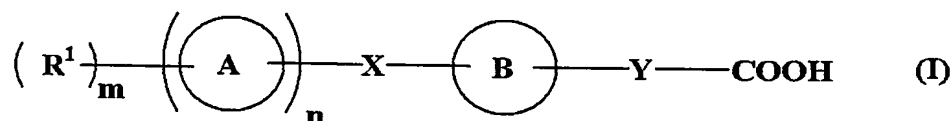
[35] S1P 受容体結合能を有する化合物と、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T細胞活
 性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬
 、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬から
 選ばれる1種または2種以上とを組み合わせるなる医薬；

[36] S1P 受容体結合能を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴
 とする、該哺乳動物における免疫抑制方法；

[37] S1P 受容体結合能を有する化合物が、一般式 (I)

【0079】

【化30】



【0080】

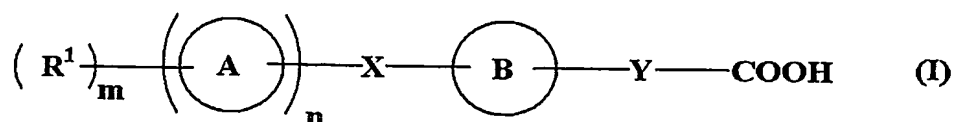
[式中、全ての記号は上記 [20] 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である上記 [36] 記載の免疫抑
 制方法；

[38] 一般式 (I)

【0081】

【化31】



【0082】

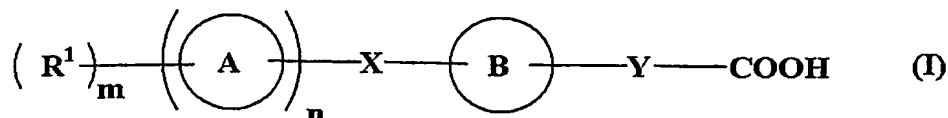
[式中、全ての記号は上記 [20] 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与するこ
 とを特徴とする、該哺乳動物におけるリンパ球減少方法；

[39] 一般式 (I)

【0083】

【化32】



【0084】

[式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。]

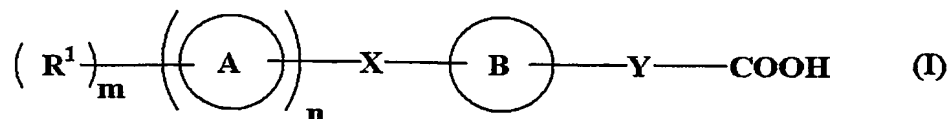
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるEDG-6活性化方法；

【40】 免疫抑制剤を製造するための、S1P受容体結合能を有する化合物の使用；

【41】 S1P受容体結合能を有する化合物が、一般式(I)

【0085】

【化33】



【0086】

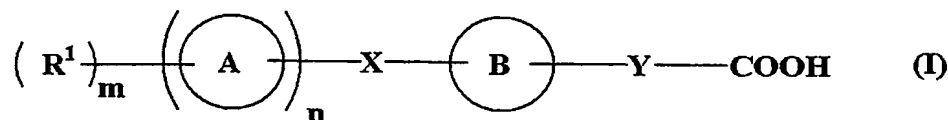
[式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である上記【40】記載の使用；

【42】 リンパ球減少作用剤を製造するための、一般式(I)

【0087】

【化34】



【0088】

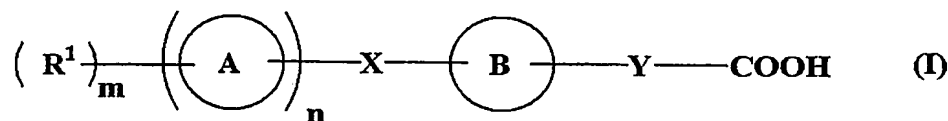
[式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用；

【43】 EDG-6活性化剤を製造するための、一般式(I)

【0089】

【化35】



【0090】

[式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用；および

【44】 1) N-((2E)-3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパー-2-エニル)-β-アラニン、または7) N-((2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロベニル)-β-アラニンで示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩等に関する。

【0091】

本明細書中、S1Pとは、スフィンゴシン-1-リン酸((2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸)を表わす。また、EDGとは、Endothelial Differentiation Geneを表わし、EDG-1からEDG-8までを総称している。そのうちEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8(別にそれぞれS1P₁、S1P₃、S1P₂、S1P₄、およびS1P₅と命名され

ている)をS1P受容体という。

【0092】

本明細書中でいうアゴニストには、フルアゴニスト、パーシャルアゴニストおよびインバースアゴニストを含む。

【0093】

本明細書中でいう拒絶反応には、移植後数日以内に起こる超急性拒絶反応、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を含む。

【0094】

本明細書中、移植片とは、移植臓器(例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、小腸等)、移植組織(例えば、皮膚移植片(例えば、全層皮膚移植片、表皮移植片、真皮移植片、ダーヴィス移植片等)、角膜、骨、胎児組織等)または、移植細胞(例えば、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、脾臓細胞、その一部であるランゲルハンス島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞等)をいう。臓器として好ましくは、腎臓、肝臓、心臓、肺が挙げられる。組織として好ましくは、皮膚移植片、角膜が挙げられる。細胞として好ましくは、骨髄細胞、脾臓細胞が挙げられる。

【0095】

本明細書中、T細胞介在性とは、疾患の形成、増悪、または継続の何れかの過程にT細胞が関与していることをいう。

【0096】

本明細書中、自己免疫性疾患とは、例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および橋本病等をいう。

【0097】

本明細書中、アレルギー性疾患とは、例えばアトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症等をいう。アレルギー性疾患として好ましくは、アトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0098】

本明細書中、免疫抑制剤とは、おもに移植に対する拒絶反応の予防および／または治療の目的に用いられる薬剤をいう。例えば、代謝拮抗剤、アルキル化薬、T細胞活性化阻害薬(T細胞機能抑制薬)、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制に用いる抗体、その他の拒絶反応治療剤等が用いられる。これらは自己免疫性疾患に対しても臨床使用される。

【0099】

本明細書中、リンパ球減少作用剤とは、末梢血中のリンパ球の減少、循環リンパ球の減少、リンパ球の浸潤量の減少、リンパ球の二次リンパ系組織へのホーミング促進、リンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制、リンパ球の核酸合成経路(ピリミジン代謝系およびプリン代謝系)の酵素阻害等の作用を有する薬剤をいう。

【0100】

本明細書中、二次リンパ系組織とは、リンパ節、パイエル板(腸管リンパ組織)、脾臓等をいう。

【0101】

本明細書中、二次リンパ系組織へのホーミング促進作用とは、リンパ球が二次リンパ系組織へ移行することを促進すること、リンパ球の二次リンパ系組織への隔離を増強すること、リンパ球が二次リンパ系組織中に保持されるのを延長すること等をいい、これらにより炎症部位や拒絶反応が起きている部位等からリンパ球を減少させることができる。

【0102】

本明細書中、ガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用とは、ガンの治療(特に化

学療法、放射線療法等)時に末梢血中のリンパ球をあらかじめ二次リンパ系組織へホーミングさせておくこと等によって、リンパ球を保護する作用をいう。本作用には移植前の抗ガン剤の大量投与時におけるリンパ球保護作用も含む。抗ガン剤を用いた化学療法等によるガンの治療時には、造血細胞の機能低下等の強い副作用がおこり易感染性になること等が知られているが、本作用によりこれらの副作用を軽減することができる。

【0103】

本明細書中、「環状基」とは、例えば「炭素環」または「複素環」をいう。

【0104】

本明細書中、「炭素環」とは、例えば「C3～15の炭素環」をいう。「C3～15の炭素環」には、C3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、5H-ベンゾ[7]アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

【0105】

本明細書中、「C5～12の単環または二環式炭素環」とは、C5～12の単環または二環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表わす。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、5H-ベンゾ[7]アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン環等が挙げられる。

【0106】

本明細書中、「C5～7の単環式炭素環」とは、C5～7の単環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表わす。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

【0107】

本明細書中、「複素環」とは、例えば「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」をいう。「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール

、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パ

ーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

【0108】

本明細書中、「1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環」とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表わす。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

【0 1 0 9】

本明細書中、「それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環」とは、1～2個の窒素原子と、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パー

ヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

【0110】

本明細書中、「さらに置換基を有していてもよい環状基」、「置換されていてもよい環状基」および「環状基で置換された」における「環状基」とは、前記した「環状基」と同じ意味を表わす。

【0111】

本明細書中、「置換基を有していてもよい」における「置換基」とは、置換基であれば特に限定されないが、例えば以下に例示する置換基が挙げられる。置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC2～20アルケニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニル基、置換されていてもよいC1～20アルキリデン基、置換されていてもよい環状基、オキシ基、水酸基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルオキシ基、置換されていてもよい環状基で保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルチオ基、置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルフィニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルホニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基、置換されていてもよいスルフィノ基、置換されていてもよいスルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、置換されていてもよいカルボニル基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいC1～20アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、ニトロ基、ニトロソ基、置換されていてもよいイミノ基、置換されていてもよいアミノ基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、ハロゲン原子等が挙げられる。

【0112】

本明細書中、 R^1 、 R^7 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} および R^{31} で示される「置換基」とは、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

【0113】

本明細書中、「置換されていてもよい」における「置換」基としては、例えば、C1～20アルキル基、C2～20アルケニル基、C2～20アルキニル基、C1～20アルキリデン基、環状基、環状基で置換されたC1～20アルキル基、オキシ基、水酸基、C1～20アルキルオキシ基、C2～20アルケニルオキシ基、C2～20アルキニルオキシ

基、環状基で保護されていてもよい水酸基、C1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、C1～20アルキルチオ基、C2～20アルケニルチオ基、C2～20アルキニルチオ基、環状基で置換されたメルカプト基、C1～20アルキルスルフィニル基、C2～20アルケニルスルフィニル基、C2～20アルキニルスルフィニル基、環状基で置換されたスルフィニル基、C1～20アルキルスルホニル基、C2～20アルケニルスルホニル基、C2～20アルキニルスルホニル基、環状基で置換されたスルホニル基、環状基で置換されたC1～20アルキルスルホニル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、カルボキシ基、C1～20アシル基、環状基で置換されたC1～20アシル基、環状基で置換されたカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミジノ基、ニトロ基、ニトロソ基、イミノ基、アミノ基、ハロゲン原子等をいい、これらは置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。

【0114】

本明細書中、C1～20アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

【0115】

本明細書中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

【0116】

本明細書中、C2～20アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体である。

【0117】

本明細書中、C2～20アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体である。

【0118】

本明細書中、C1～20アルキリデン基とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体である。

【0119】

本明細書中、C1～20アルキルオキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0120】

本明細書中、C1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0121】

本明細書中、C2～20アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオ

キシ、ヘプタデセニルオキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0122】

本明細書中、C2～20アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニニルオキシ、デシニルオキシ、ウンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0123】

本明細書中、C1～20アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体である。

【0124】

本明細書中、C2～20アルケニルチオ基とは、エテニルチオ、プロペニルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、ヘプテニルチオ、オクテニルチオ、ノネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体である。

【0125】

本明細書中、C2～20アルキニルチオ基とは、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ、ヘプチニルチオ、オクチニルチオ、ノニニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノナデシニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体である。

【0126】

本明細書中、C1～20アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

【0127】

本明細書中、C2～20アルケニルスルフィニル基とは、エテニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニルスルフィニル、ヘキセニルスルフィニル、ヘプテニルスルフィニル、オクテニルスルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニルスルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テトラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニルスルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニル、ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

【0128】

本明細書中、C2～20アルキニルスルフィニル基とは、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルスルフィニル、ヘキシニルスルフィニル、ヘプチニルスルフィニル、オクチニルスルフィニル、ノニニルスルフィニル、デシニルスルフィニル、ウンデシニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テトラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニルスルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、ノ

ナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

【0129】

本明細書中、C1～20アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0130】

本明細書中、C2～20アルケニルスルホニル基とは、エテニルスルホニル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、ヘキセニルスルホニル、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、ノネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テトラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0131】

本明細書中、C2～20アルキニルスルホニル基とは、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、ノニニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0132】

本明細書中、C1～20アシル基とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体である。

【0133】

本明細書中、C1～20アシルオキシ基とは、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0134】

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」における「保護」基としては、前記した「置換されていてもよい」における「置換」基と同じ意味を表わす。

【0135】

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

【0136】

本明細書中、結合手とは、間に他の原子を介さずに直接結合することをいう。

【0137】

本明細書中、「主鎖の原子数1～10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～10のスペーサー」としては、例えば、置換さ

れていてもよいC1～10アルキレン基、C2～10アルケニレン基、C2～10アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～10の二価基等が挙げられる。本明細書中、C1～10アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン基およびそれらの異性体である。

【0138】

本明細書中、C2～10アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン基およびそれらの異性体である。

【0139】

本明細書中、C2～10アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン基およびそれらの異性体である。

【0140】

本明細書中、「主鎖の原子数1～9のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～9個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～9のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～9アルキレン基、C2～9アルケニレン基、C2～9アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～9の二価基等が挙げられる。

【0141】

本明細書中、C1～9アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン基およびそれらの異性体である。

【0142】

本明細書中、C2～9アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン基およびそれらの異性体である。

【0143】

本明細書中、C2～9アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン基およびそれらの異性体である。

【0144】

本明細書中、「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基、C2～8アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二価基等が挙げられる。

【0145】

本明細書中、C1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

【0146】

本明細書中、C2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体である。

【0147】

本明細書中、C2～8アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体である。

【0148】

本明細書中、Xで示されるスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に表わす「置換基を有していてもよい環」とは、Xで示されるスペーサーの原子1つおよび環Bの置換基の1つと一緒に形成する「置換基を有していてもよい環」である。該「置換基を有していてもよい環」は、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

【0149】

本明細書中、Yで示されるスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に表わす「置換基を有していてもよい環」とは、Yで示されるスペーサーの原子1つおよび環Bの置換基の1つと一緒に形成する「置換基を有していてもよい環」である。該「置換基を有していてもよい環」は、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

【0150】

本明細書中、Y¹ または Y² で示されるスペーサーの原子1つが R⁷ と一緒に表わす「置換基を有していてもよい複素環」とは、Y¹ または Y² で示されるスペーサーの原子1つ、R⁷、および Y¹ または Y² が結合している窒素原子と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」である。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば「1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、3～15員の複素環」等が挙げられる。「1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、3～15員の複素環」には、1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ピロロピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β-カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒ

ドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン（2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン等）、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- β -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、アザスピロ〔4.4〕ノナン、オキサザスピロ〔4.4〕ノナン、オキサアザスピロ〔2.5〕オクタン、アザスピロ〔4.5〕デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン、2, 7-ジアザスピロ〔4.5〕デカン、1, 4, 9-トリアザスピロ〔5.5〕ウンデカン、オキサザスピロ〔4.5〕デカン、アザスピロ〔5.5〕ウンデカン、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン（8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン等）、アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン（2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン等）、アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン（5-アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン等）等が挙げられる。

【0151】

本発明中、環B¹で示される「Yで示されるスパーサーの窒素原子1つが環Bの置換基と一緒に表わす、「置換基を有していてもよい含窒素複素環」とは、前記した「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同じ意味を表わす。

【0152】

また、Y¹およびY²で示されるスパーサーの原子1つがR⁷と一緒に表わす「置換基を有していてもよい複素環」とは、例えばキヌクリジン等が挙げられる。

【0153】

本発明中、環Aとしては、「C3~15の炭素環」が好ましく、「C5~7の単環式炭素環」がより好ましく、ベンゼン環が最も好ましい。

【0154】

本発明中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、「C3~15の炭素環」および「3~15員の複素環」が好ましく、「C5~12の単環または

二環式炭素環」および「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 5～12 員の複素環」がより好ましく、ベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、ピリジン、インドール、クロメン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ジヒドロベンズオキセピン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリン、テトラヒドロベンズアゼピン環が最も好ましい。

【0155】

本発明中、環 B¹ で示される「含窒素複素環」としては、ピロール、ピラン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、テトラヒドロアゼピン等が好ましい。

【0156】

本発明中、環 B の「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」としては、置換されていてもよい C1～20 アルキル基、置換されていてもよい C1～20 アルキルオキシ基、置換されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基、カルボキシ基、フッ素原子、トリフルオロメチル基がより好ましい。

【0157】

本発明中、X としては、置換されていてもよい C1～8 アルキレン基、置換されていてもよい C2～8 アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子 (—NH—)、—CO—、—O—、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる 1～4 個の組み合わせからなる、主鎖の原子数 1～8 の二価基が好ましく、—(CH₂)₄—、—(CH₂)₅—、—(CH₂)₆—、—(CH₂)₇—、—(CH₂)₈—、—(CH₂)₃—O—、—(CH₂)₄—O—、—(CH₂)₅—O—、—CH=CH—CH₂—O—がより好ましい。

【0158】

本発明中、Y としては、置換されていてもよい C1～10 アルキレン基、置換されていてもよい C2～10 アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子 (—NH—)、—CO—、—O—、—S—、置換されていてもよいフェニレン基、—(置換されていてもよいアジリジン)—、—(置換されていてもよいアゼチジン)—、—(置換されていてもよいピロリジン)—、—(置換されていてもよいピペリジン)—、—(置換されていてもよいピペラジン)—、—(置換されていてもよいモルホリン)—、—(置換されていてもよいアザビシクロ[3.2.1]オクタン)—、—(置換されていてもよいアザビシクロ[2.2.2]オクタン)—、—(置換されていてもよいアザビシクロ[2.1.1]ヘキサン)—、—(置換されていてもよいテトラヒドロピリジン)—基等から選ばれる 1～4 個の組み合わせからなる、主鎖の原子数 1～10 の二価基が好ましく、—(CH₂)₃—NHCH₂—、—(CH₂)₃—NCH₃—CH₂—、—(CH₂)₃—NH—(CH₂)₂—、—(CH₂)₂—NH—(CH₂)₂—、—(CH₂)₂—CONH—(CH₂)—、—(CH₂)₂—CONH—(m-フェニレン)—、—CH=CH—CH₂—NH—(CH₂)₂—、—CH=CH—CH₂—NH—CH₂—、—(CH₂)₃—(アゼチジン)—、—(CH₂)₃—(ピペリジン)—、—CH=CH—CH₂—(アゼチジン)—、—CH=CH—CH₂—(ピペリジン)—がより好ましい。

【0159】

本発明中、Y¹ としては、置換されていてもよい C1～3 アルキレン基および—CO—から選ばれる 1～4 個の組み合わせからなる主鎖の原子数 1～4 の二価基が好ましく、—(CH₂)₂—、—(CH₂)₂—CO—、—(CH₂)₃—がより好ましい。

【0160】

本発明中、Y² としては、置換されていてもよい C1～3 アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる 1～4 個の組み合わせからなる、主鎖の原子数 1～5 の二価基が好ましく、—CH₂—、—(CH₂)₂—、—(m-フェニレン)—がより好ましい。

【0161】

本発明中、 R^1 としては、ハロゲン原子、置換されていてもよい C1～20 アルキル基、置換されていてもよい C1～20 アルキルオキシ基が好ましく、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基がより好ましい。

【0162】

本発明中、 R^7 としては、水素原子または置換されていてもよい C1～20 アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましい。

【0163】

本発明中、 m は、0、1 または 2 が好ましい。

【0164】

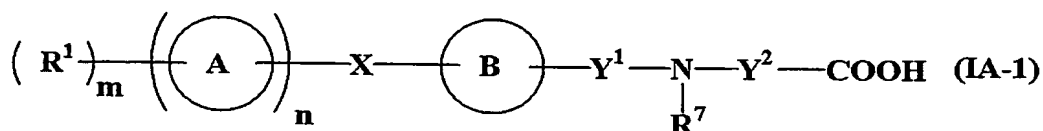
本発明中、 n は、0 または 1 が好ましい。

【0165】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (IA-1)

【0166】

【化 36】

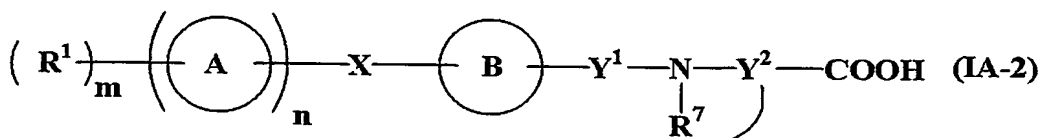


【0167】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IA-2)

【0168】

【化 37】

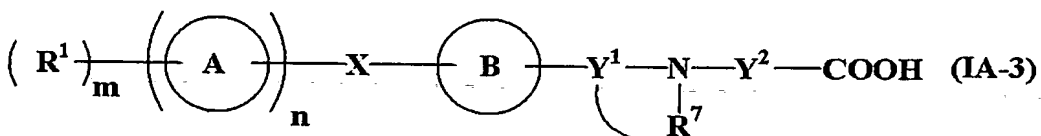


【0169】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IA-3)

【0170】

【化 38】

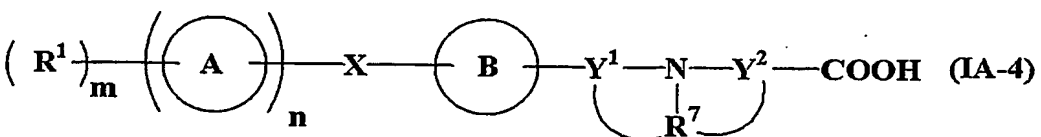


【0171】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IA-4)

【0172】

【化 39】

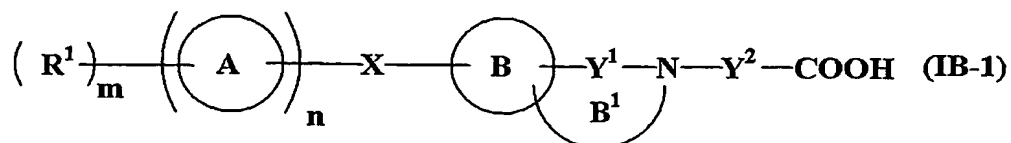


【0173】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IB-1)

【0174】

【化 4 0】

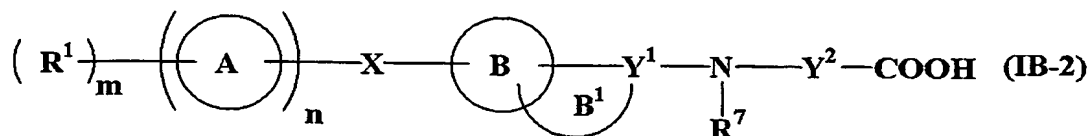


【0175】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IB-2)

【0176】

【化 4 1】

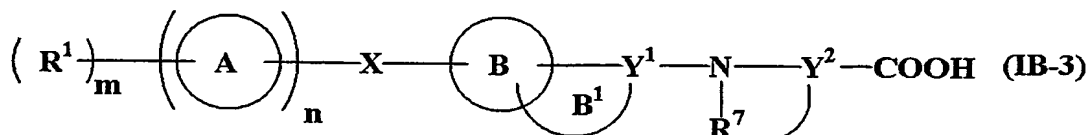


【0177】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IB-3)

【0178】

【化 4 2】



【0179】

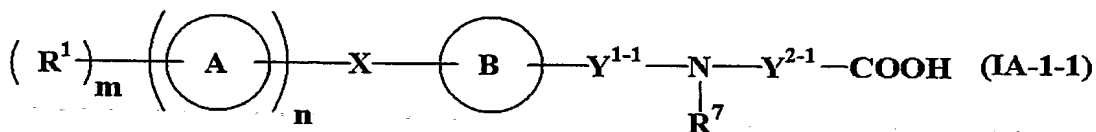
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

【0180】

より好ましい化合物としては、
一般式 (IA-1-1)

【0181】

【化 4 3】

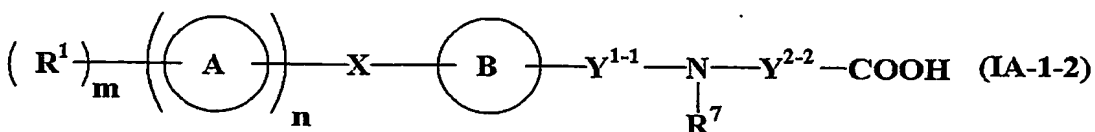


【0182】

(式中、Y¹⁻¹ は置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されていてもよいプロペニレン基を表わし、Y²⁻¹ は置換されていてもよいエチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IA-1-2)

【0183】

【化 4 4】



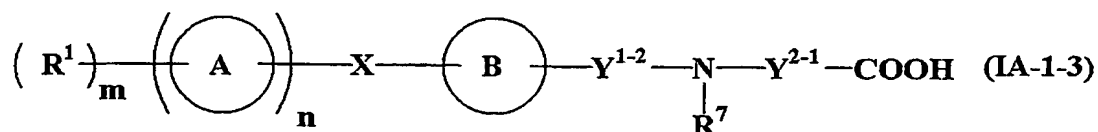
【0184】

(式中、Y²⁻² は置換されていてもよいメチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (IA-1-3)

【0185】

【化45】



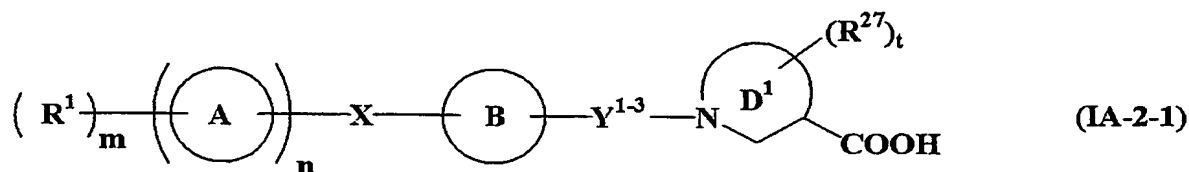
【0186】

(式中、 Y^{1-2} は置換されていてもよいメチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (IA-2-1)

【0187】

【化46】



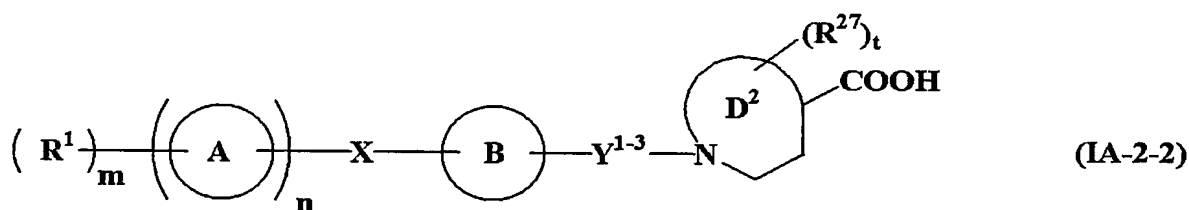
【0188】

(式中、環 D^1 は含窒素複素環を表わし、 Y^{1-3} は置換されていてもよいメチレン基、置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されていてもよいプロペニレン基を表わし、 R^{2-7} は水素原子、または置換基を表わし、 t は 0 または 1~5 の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (IA-2-2)

【0189】

【化47】



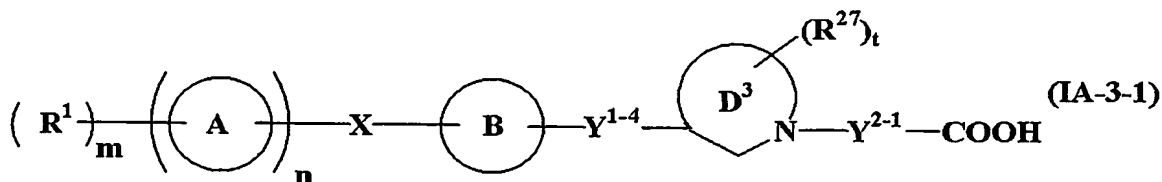
【0190】

(式中、環 D^2 は含窒素複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (IA-3-1)

【0191】

【化48】



【0192】

(式中、環 D^3 は含窒素複素環を表わし、 Y^{1-4} は結合手、または置換されていてもよいメチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

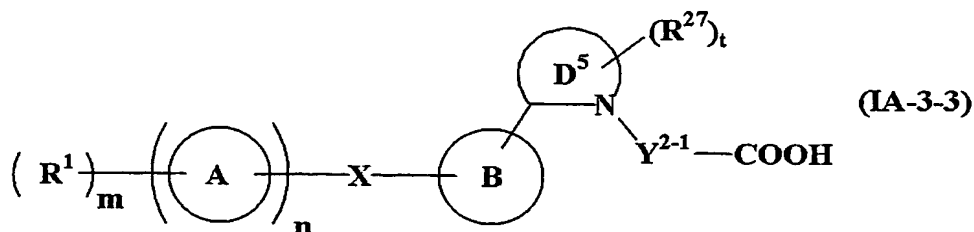
一般式 (IA-3-2)

【0193】

$$\left(R^1 \right)_m \left(\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} \right)_n \text{---} X \text{---} \bigcirc \text{B} \text{---} \bigcirc \text{D}^4 \text{---} (R^{27})_t \text{---} N \text{---} Y^{2-1} \text{---} \text{COOH} \quad (\text{IA-3-2})$$

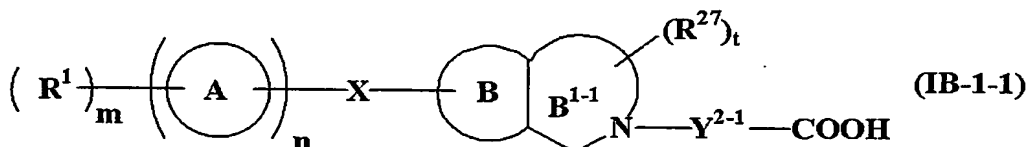
(式中、環 D^4 は含窒素複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (IA-3-3)

【化50】



(式中、環 D^5 は含窒素複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I B-1-1)

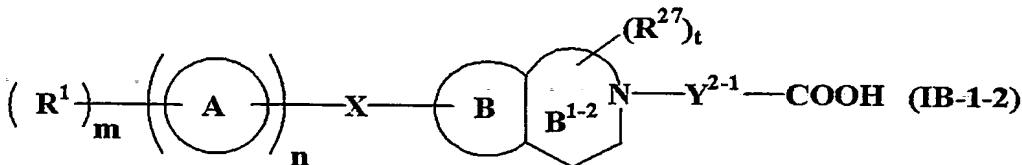
【化 5 1】



(式中、環 B^{1-1} は含窒素複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【 0 1 9 9 】

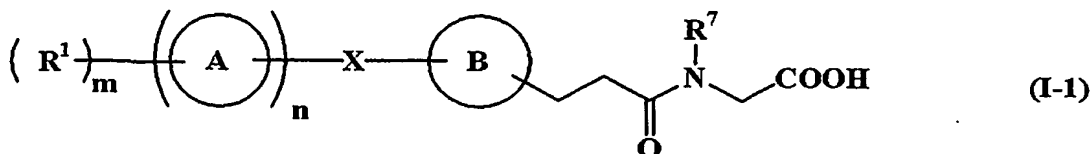
【化 5 2】



(式中、環 B^{1-2} は含窒素複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

【0201】

【化 5 3】

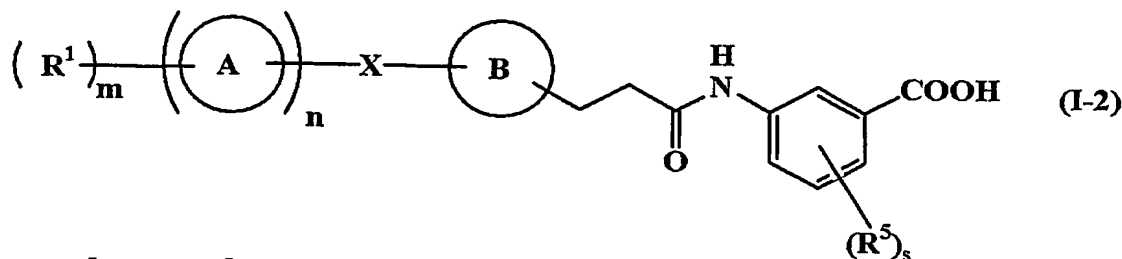


出証特 2 0 0 4 - 3 0 8 3 0 6 0

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-2)

【0203】

【化54】



【0204】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

【0205】

環D¹、環D³ および環D⁵ で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい3~9員の単環複素環アリールおよび架橋した二環式複素環等が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン等)、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン等)、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン (5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン等) 等が挙げられる。

【0206】

環D² および環D⁴ で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4~9員の単環複素環アリールおよび架橋した二環式複素環等が挙げられる。例えば、ピロール、ピラゾール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒド

ロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン（8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン等）、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン（2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等）、ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン（5-アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン等）等が挙げられる。

【0207】

環 B^{1-1} で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4~9員の単環複素環アリアル等が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0208】

環 B^{1-2} で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい5~9員の単環複素環アリアル等が挙げられる。例えば、ピロール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジア

ゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0209】

一般式 (IA-2-1) における

【0210】

【化55】

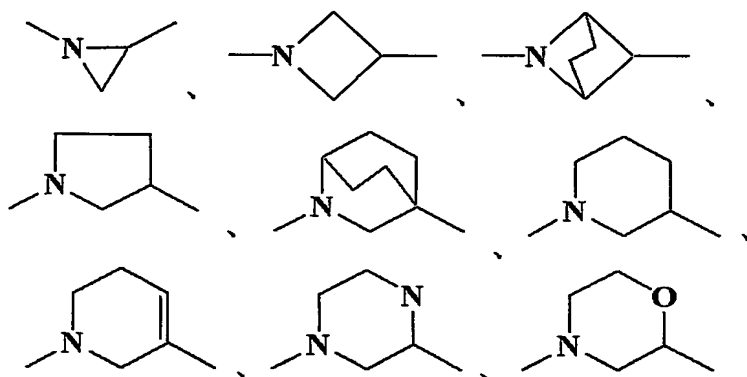


【0211】

として、具体的には例えば

【0212】

【化56】



【0213】

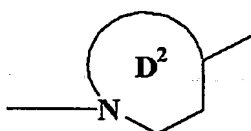
等が挙げられる。

【0214】

一般式 (IA-2-2) における

【0215】

【化57】

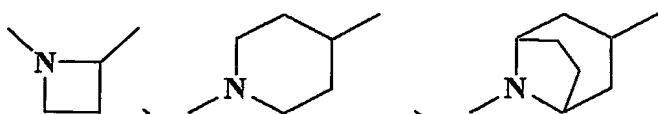


【0216】

として、具体的には例えば

【0217】

【化58】



【0218】

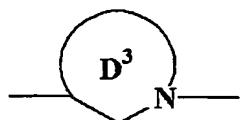
等が挙げられる。

【0219】

一般式 (IA-3-1) における

【0220】

【化59】

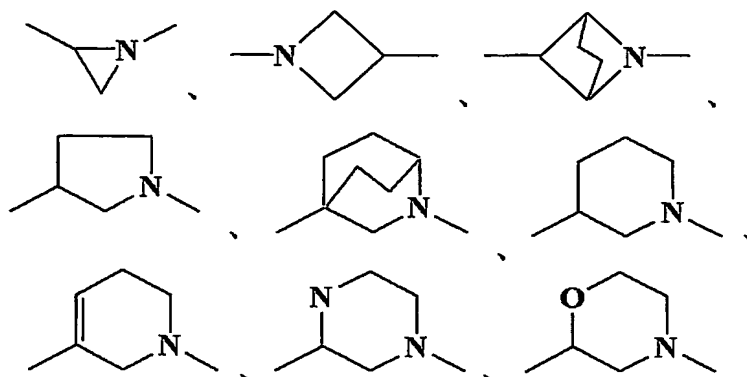


【0221】

として、具体的には例えば

【0222】

【化60】



【0223】

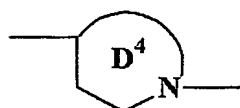
等が挙げられる。

【0224】

一般式 (IA-3-2) における

【0225】

【化61】

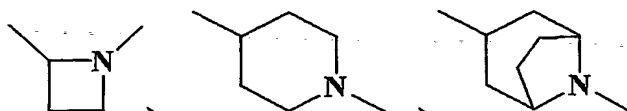


【0226】

として、具体的には例えば

【0227】

【化62】



【0228】

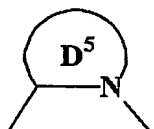
等が挙げられる。

【0229】

一般式 (IA-3-3) における

【0230】

【化63】

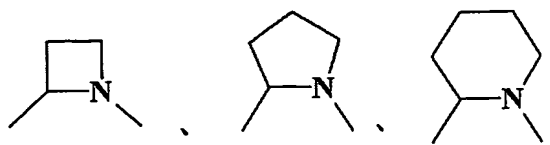


【0231】

として、具体的には例えば

【0232】

【化64】



【0233】

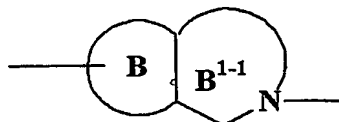
等が挙げられる。

【0234】

一般式 (IB-1-1) における

【0235】

【化65】

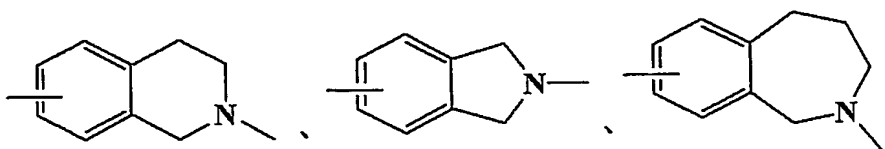


【0236】

として、具体的には例えば

【0237】

【化66】



【0238】

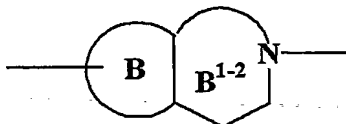
等が挙げられる。

【0239】

一般式 (IB-1-2) における

【0240】

【化67】

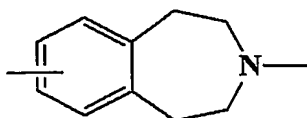


【0241】

として、具体的には例えば

【0242】

【化68】



【0243】

等が挙げられる。

【0244】

一般式 (Ia) 中、R^{1a} は、C1~8アルキル基またはC1~8アルコキシ基が好ましく、メチル基またはメトキシ基がより好ましい。

【0245】

一般式 (I a) 中、 A^a 環としては、C5~7の単環炭素環が好ましく、ベンゼン環がより好ましい。

【0246】

一般式 (I a) 中、 E^a は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

【0247】

一般式 (I a) 中、 R^{2a} は、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基またはフッ素原子がより好ましい。

【0248】

一般式 (I a) 中、 R^{3a} は水素原子が好ましい。

【0249】

一般式 (I a) 中、 R^{4a} は水素原子が好ましい。

【0250】

一般式 (I a) 中、 G^a は、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ が好ましい。 $-CONR^{7a}-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ がより好ましい。

【0251】

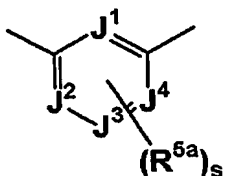
一般式 (I a) 中、 R^{7a} は、水素原子またはC1~8アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましい。

【0252】

一般式 (I a) 中、 Q^a は、C1~4アルキレン基または

【0253】

【化69】



【0254】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

が好ましい。メチレン基、エチレン基またはフェニレン基がより好ましい。

【0255】

一般式 (I a) 中、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 は、炭素原子または窒素原子が好ましく、すべて炭素原子を表わすものがより好ましい。

【0256】

一般式 (I a) 中、 R^{5a} は、ハロゲン原子または $-COOR^{11a}$ が好ましく、塩素原子または $-COOH$ 基がより好ましい。

【0257】

一般式 (I a) 中、 p は、0または1が好ましく、0がより好ましい。

【0258】

一般式 (I a) 中、 q は、5または6が好ましく、5がより好ましい。

【0259】

一般式 (I a) 中、 r は、0または1が好ましく、0がより好ましい。

【0260】

一般式 (I a) 中、 s は、0または1が好ましく、1がより好ましい。

【0261】

また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む一般式 (I) の化合物が全て好ましい。特に、本発明においては、2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、3-[2-(

4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノ] プロパン酸、2- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸、2- [N-メチル-3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸、3-カルボキシ-5- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸または2-クロロ-5- [3- (2-フルオロ-4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、N- { (2E) -3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー-2-エニル} -β-アラニン、N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} -β-アラニン、1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} アゼチジン-3-カルボン酸、1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} ピペリジン-4-カルボン酸、N- { (2E) -3- [2-メチル-4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー-2-エニル} -β-アラニン、1- { (2E) -3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] -2-プロペニル} ピペリジン-4-カルボン酸、1- { (2E) -3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] -2-プロペニル} アゼチジン-3-カルボン酸、またはN- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン、N- { (2E) -3- [2-メチル-4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル] プロパー-2-エニル} -β-アラニン、N- { (2E) -3- [4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル] -2-プロペニル} -β-アラニン、そのプロドラッグまたはそれらの塩がより好ましい。

さらに具体的な態様として、以下に示す化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩または実施例に記載した化合物等が挙げられる。

1) 4- {3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル} モルホリン-2-カルボン酸、2) 4- { (2E) -3- [4- [4- (4-クロロフェニル) ブチル] -2-メチルフェニル} -2-プロペニル} -1-メチルピペラジン-2-カルボン酸、3) 5-オキソ-1- { [6- (5-フェニルペンタノイル) -2-ナフチル] メチル} ピロリジン-3-カルボン酸、4) 1- (3- {2-メチル-4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} -3-オキソプロピル) ピペリジン-4-カルボン酸、5) 4-ヒドロキシ-1- (2- {6- [(4-イソブチルベンジル) オキシ] -1-ナフチル} エチル) ピペリジン-4-カルボン酸、6) 1- (2- {5- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) プロポキシ] -1H-インドール-1-イル} エチル) アゼチジン-3-カルボン酸、7) 1- { (2E) -3- [4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル] -2-プロペニル} アジリジン-2-カルボン酸、8) N- { [6- [4- (3-クロロフェニル) ブトキシ] -2-ナフチル] メチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -β-アラニン、9) 5- { (2E) -3- [2-メチル-4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] -2-プロペニル} -5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-6-カルボン酸、10) 8- { [6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル} -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、11) 1- { [7- [4- (4-クロロフェニル) ブチル] -4-オキソ-4H-クロメン-3-イル] メチル} ピロリジン-3-カルボン酸、12) N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル} -β-アラニン、13) 1- { [2- [4- (2-クロロフェニル) ブチル] -1-ベンゾチエン-5-イル] メチル} アゼチジン-3-カルボン酸、14) 1- { [2- [4- (2-ナフチル) ブチル] -1, 3-ベンズオキサゾール-5-イル] メチル} ピペリジン-4-カルボン酸、15) N- (2-ヒドロキシエチル) -N- { [5- [(7E) -8-フェニル-7-オクテノイル] ピリジン-2-イル] メチル} -β-アラニン、16) N- { [3- [3- (2, 4-ジメチルフェニル) プロポキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-8-イル] メチル} -β-アラニン、17) 1- { [8- (4-フェニルブトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンズオキセピン-4-イル] メチル} ピロリジン-3-カルボン酸、18) 1- { [2- [(3-イソブチルベンジル) オキシ] -5-オキソ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-6-イル] メチル} アゼ

チジン-3-カルボン酸、19) N-[(5-ノニル-1-ベンゾチエン-2-イル)メチル]-β-アラニン、20) 3-{4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}プロパン酸、21) 3-[5-[4-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ベンジル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]プロパン酸、22) 3-[5-{3-[(6-フェニルヘキシル)オキシ]フェニル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]プロパン酸、23) 3-{4-[3-(5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル)オキシ]フェニル}-2-アザビシクロ[2.2.2]-2-オクチル}プロパン酸、24) 3-(4-{3-[3-(3-イソブチルフェニル)プロポキシ]フェニル}-2-アザビシクロ[2.2.2]-2-オクチル)プロパン酸、25) 3-[3-(3-{2-[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エトキシ}フェニル)ピペリジン-1-イル]プロパン酸、26) 3-{4-[3-(オクチルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}プロパン酸、27) 3-(3-{6-[2-(2-クロロ-6-メチルフェニル)エトキシ]-2-ナフチル}ピロリジン-1-イル)プロパン酸、28) 3-(2-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}アゼチジン-1-イル)プロパン酸、29) 3-(3-{3-[5-メチルヘキシル)オキシ]フェニル}アゼチジン-1-イル)プロパン酸、30) 3-メチル-3-[6-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]ブタン酸、31) 3-(5-クロロ-6-{3-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパン酸、32) 3-[6-メトキシ-5-(オクチルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]プロパン酸、33) 3-[7-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル]プロパン酸、34) 3-{7-[2-(1,1'-ビフェニル-3-イル)エチル]-8-クロロ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-イル}プロパン酸

。[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E体、Z体、シス体、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R体、S体、α配置、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D体、L体、d体、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、およびこれらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0262】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0263】

【化70】

【0264】

は紙面の向こう側(すなわちα配置)に結合していることを表し、

【0265】

【化71】

【0266】

は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

【0267】

【化72】

【0268】

は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表し、

【0269】

【化73】

【0270】

は、 α 配置と β 配置の混合物であることを表す。

[塩および溶媒和物]

本発明化合物は、公知の方法で塩に変換される。

【0271】

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。

【0272】

本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

【0273】

本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

【0274】

溶媒和物は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。

【0275】

本発明化合物の溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

[プロドラッグ]

一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一

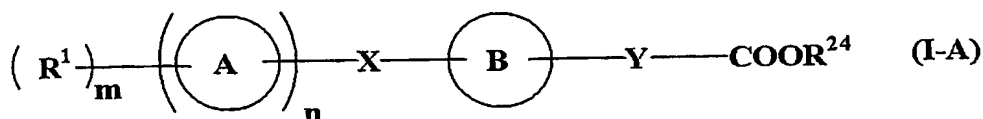
一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等);等が挙げられる。これらの化合物は自公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

【0276】

一般式(I)で示される本発明化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式(I-A)

【0277】

【化74】



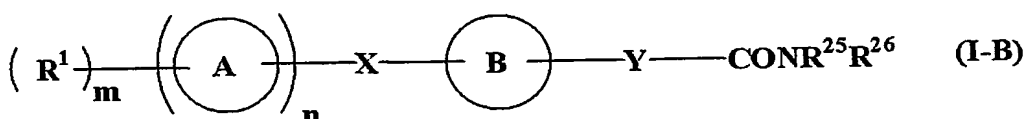
【0278】

(式中、 R^{24} はC1~8アルキル基または1~2個の水酸基またはアミノ基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

一般式(I-B)

【0279】

【化75】



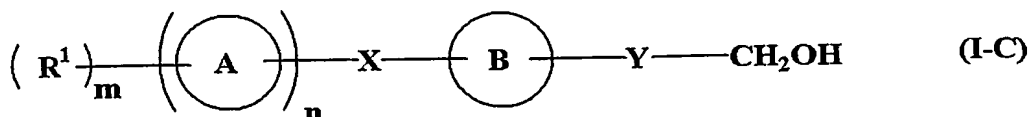
【0280】

(式中、 R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、水素原子、C1~8アルキル基または1~2個の水酸基またはアミノ基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または

一般式(I-C)

【0281】

【化76】



【0282】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物等が挙げられる。

[本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば国際公開WO02/092068号パンフレットに記載の方法、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Groups)

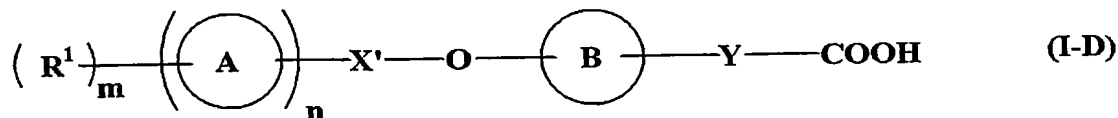
p Preparations、第2版) (Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999)に記載された方法、あるいは以下に示す方法および／またはそれに準じた方法、または実施例記載の方法を適宜改良して組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載したものが用いられる。

【0283】

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Xが環Bと酸素を介して結合している化合物、すなわち一般式(I-D)

【0284】

【化77】



【0285】

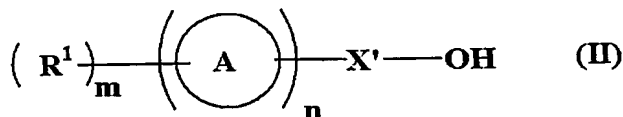
(式中、X'は結合手または主鎖の原子数1~7のスペーサーを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示す(1)あるいは(2)の方法によって製造することができる。

(1) 一般式(I-D)で示される化合物は、一般式(II)

【0286】

【化78】



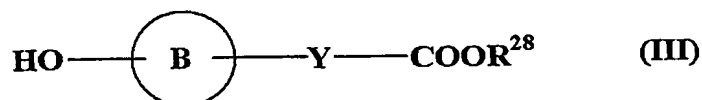
【0287】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式(III)

【0288】

【化79】



【0289】

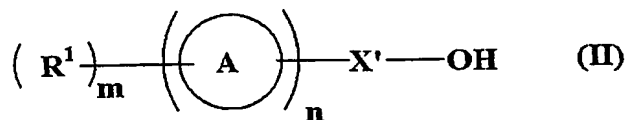
(式中、R²⁸は水素原子、またはカルボキシ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を光延反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等)中、アゾ化合物(アゾカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-アゾカルボニルジピペリジン、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)等)およびホスフィン化合物(トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等)の存在下、0~60℃で反応させることにより行なわれる。また、カルボキシ基の保護基の脱保護反応は、公知の方法、例えば国際公開WO02/092068号パンフレットに記載の方法、それに準じた方法および／またはプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)(T.W.Greene著、John Wiley & Sons Inc、1999)に記載された方法を用いて行なうことができる。カルボキシ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。

(2) 一般式 (I-D) で示される化合物は、一般式 (II)

【0290】

【化80】



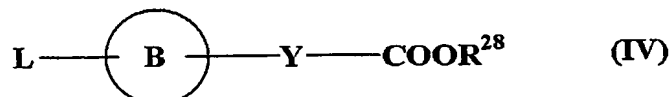
【0291】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (IV)

【0292】

【化81】



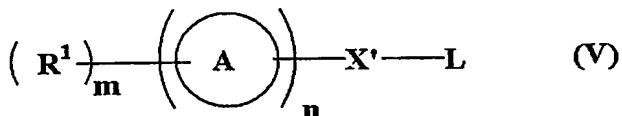
【0293】

(式中、Lはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基 (OMs基)、トルエンスルホニルオキシ基 (OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (OTf基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシルスルホニル基などの脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、あるいは、一般式 (V)

【0294】

【化82】



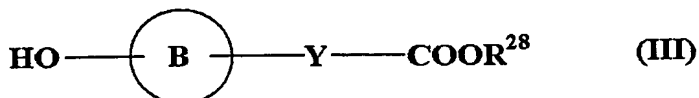
【0295】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (III)

【0296】

【化83】



【0297】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

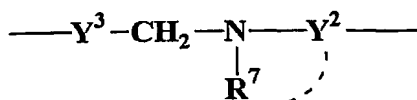
で示される化合物をそれぞれエーテル化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチルエーテル等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0 ~ 100℃で反応させることにより行なわれる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行なうことが出来る。

【0298】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Yが

【0299】

【化 8 4】

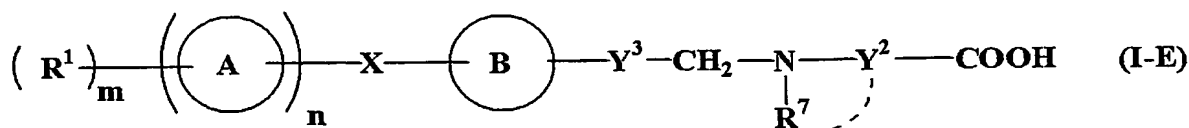


【0300】

(式中、Y² および Y³ は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わし (ただし、Y² と Y³ の主鎖の原子数の総数は 8 を超えないものとする。)、R⁷ は水素原子または置換基を表わすか、Y² で示されるスペーサーの原子 1 つは R⁷ と一緒になって、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。)である化合物、すなわち一般式 (I-E)

【0301】

【化 8 5】

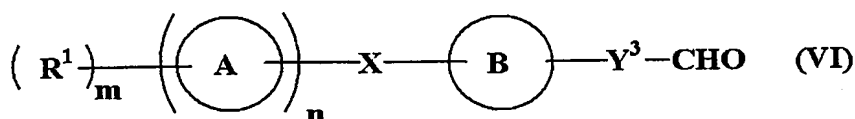


【0302】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (VI)

【0303】

【化 8 6】

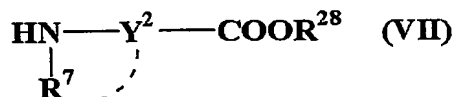


【0304】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (VII)

【0305】

【化 8 7】



【0306】

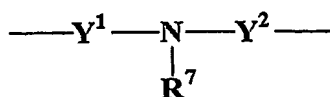
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この還元的アミノ化反応は、公知であり、例えば、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、有機酸 (酢酸など) 存在下または非存在下あるいは、有機塩基 (トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなど) 存在下または非存在下、還元剤 (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等) を用いて、0～100℃の温度で反応させることにより行なわれる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行なうことが出来る。

【0307】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Yが

【0308】

【化 8 8】

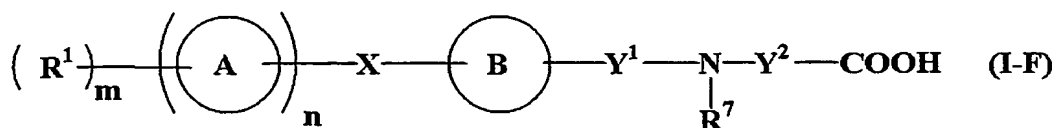


【0309】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
である化合物、すなわち一般式 (I-F)

【0310】

【化89】

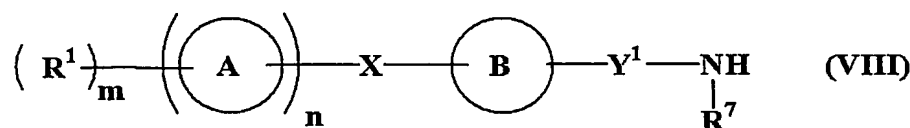


【0311】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物は、一般式 (VII I)

【0312】

【化90】

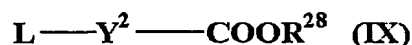


【0313】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物と、一般式 (IX)

【0314】

【化91】

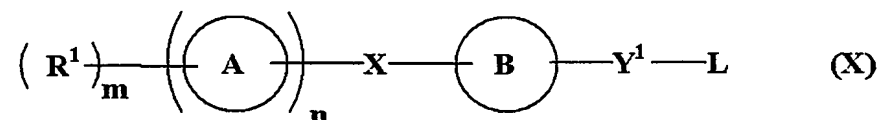


【0315】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物、あるいは一般式 (X)

【0316】

【化92】

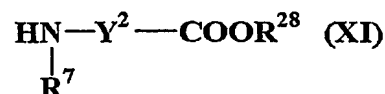


【0317】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物と、一般式 (XI)

【0318】

【化93】



【0319】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物をそれぞれアルキル化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。このアルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、

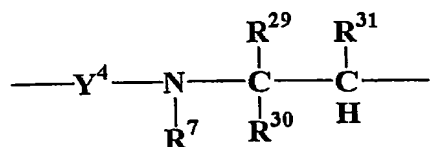
炭酸カリウム、炭酸セシウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0～100℃で反応させることにより行なわれる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行なうことが出来る。

【0320】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Yが

【0321】

【化94】

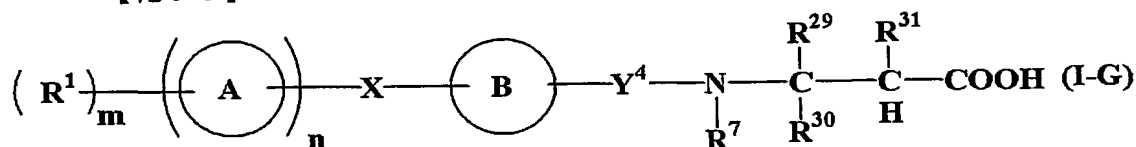


【0322】

(式中、Y⁴ は結合手または主鎖の原子数1～7のスペーサーを表わし、R²⁹、R³⁰およびR³¹はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) である化合物、すなわち一般式 (I-G)

【0323】

【化95】



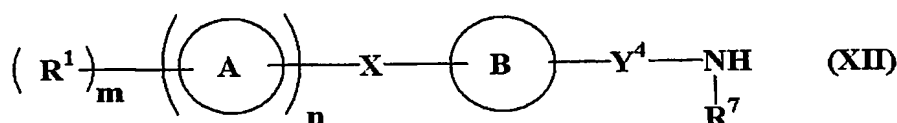
【0324】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (X I I)

【0325】

【化96】



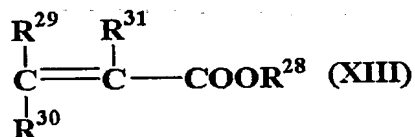
【0326】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (X I I I)

【0327】

【化97】



【0328】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミンの付加反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。このアミンの付加反応は公知であり、例えば有機溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中もしくは無溶媒で、-78℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行なうことが出来る。

【0329】

本発明において、原料として用いられる一般式 (I I) ~ (X I I I) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0330】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

【0331】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[医薬品への適用]

S1P受容体（特にEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

【0332】

一般式（I）で示される本発明化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、EDG-6結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および／または治療薬として有用である。

【0333】

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0334】

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0335】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠等が含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0336】

舌下錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダル

シリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、 β -ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、 β -ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、 β -ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

【0337】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤

、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0338】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

【0339】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスイン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0340】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0341】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0342】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗

酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0343】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0344】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0345】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号パンフレットおよび同第3,095,355号パンフレットに詳しく記載されている。また、エアロゾル剤としても構わない。

【0346】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0347】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（登録商標）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0348】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製され

る。

【0349】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

【0350】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0351】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0352】

一般式（I）で示される本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
 - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
 - および／または
 - 3) その化合物の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0353】

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0354】

一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤は、本明細書中に例示したものに限定されない。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤には、本明細書中に示したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

【0355】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。例えば、EDG-6 アゴニストの適応疾患である移植の拒絶反応の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとして、他の免疫抑制薬、抗生物質等が挙げられる。自己免疫性疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs、遅効性抗リウマチ薬）、他の免疫抑制薬、T細胞阻害薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）、TNF α 阻害薬（抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む）、インターフェロン γ 作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬等が挙げられる。EDG-6 アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。また、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとしては、例えばアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬等が

挙げられる。

【0356】

免疫抑制薬としては、例えば、アザチオプリン（商品名：イムラン、アザニン）、ミゾリビン（商品名：プレディニン）、メトトレキサート（商品名：メトトレキセート、リウマトレックス）、ミコフェノール酸モフェチル（商品名：セルセプト）、シクロホスファミド（商品名：エンドキサンP）、シクロスポリンA（商品名：ネオーラル、サンディミュン）、タクロリムス（FK506、商品名：プロGRAF）、シロリムス（ラパマイシン）、エベロリムス（商品名：サーティカン）、プレドニゾロン（商品名：プレドニン）、メチルプレドニゾロン（商品名：メドロール）、オルソクロンOKT3（商品名：モロナブCD3）、抗ヒトリンパ球グロブリン（ALG、商品名：アールブリン）、デオキシスパーガリン（DSG、塩酸グスベリムス、商品名：スパニジン）等が挙げられる。

【0357】

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生薬としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

【0358】

ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

【0359】

非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）としては、例えば、サザビリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オ

キサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エビリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0360】

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs、遅効性抗リウマチ薬）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

【0361】

消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

【0362】

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

【0363】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

【0364】

プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

【0365】

IL-1阻害薬（ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

【0366】

IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、MRA等が挙げられる。

【0367】

TNF α 阻害薬（抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

【0368】

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害薬であるロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シバムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、ONO-6126等が挙げられる。

【0369】

メデイエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0370】

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

【毒性】

本発明化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全であると判断できる。

【発明の効果】

【0371】

S1P受容体（特にEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

【0372】

一般式(I)で示される本発明化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、EDG-6結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0373】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。TLCに用いたアンモニア水は28%アンモニア水を用いた。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。MSは、特に記載していなければESI（エレクトロスプレーイオン）法を用い、陽イオン(pos.)のみの検出を行なった。

【0374】

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Nameバッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

実施例1：メチル 3-〔4-（3-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロパノエート

メチル 3-（4-ヒドロキシフェニル）プロパノエート（2.50g）および3-フェニルプロパン-1-オール（2.8mL）のテトラヒドロフラン（70mL）溶液に室温でトリフェニルホスフィン（5.46g）を加え、ジエチルアゾジカルボキシレート（9.4mL；40%トルエン溶液）を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=30：1→5：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（3.02g）を得た。

【0375】

TLC：Rf 0.45（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）；

¹H NMR (CDCl₃)：δ 2.09 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

実施例2：3-〔4-（3-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロパナール

実施例1で製造した化合物（1.0g）の無水ジクロロメタン（15mL）溶液に-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム（3.5mL；0.95M n-ヘキサン溶液）を滴下し、-78℃で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール（0.5mL）を滴下

し、室温で40分間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1→6：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（614mg）を得た。

【0376】

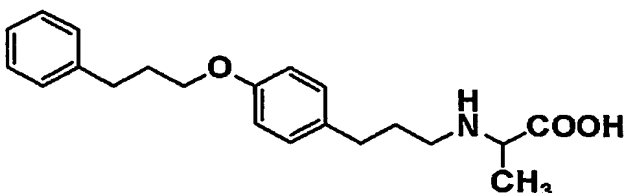
TLC : Rf 0.20 (ヘキサン：酢酸エチル=7：1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.09 (m, 2 H), 2.77 (m, 4 H), 2.90 (t, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 7.27 (m, 2 H), 9.82 (t, 1 H)。

実施例3 : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アラニン

【0377】

【化98】



【0378】

アラニン（7.1mg）のメタノール（0.30mL）懸濁液に室温で水酸化ナトリウム（3.4mg）を加え、実施例2で製造した化合物（30mg）を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に0℃で水素化ホウ素ナトリウム（4.0mg）を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（14mg）を得た。

【0379】

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.23 (d, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.72 (m, 4 H), 3.14 (q, 1 H), 3.91 (t, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.23 (m, 5 H)。

実施例3 (1) ~ 3 (38)

アラニンの代わりに相当するアミン化合物、および実施例2で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例3と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

実施例3 (1) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} グリシン

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 2.03 (m, 4 H), 2.64 (t, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.18 (m, 7 H)。

実施例3 (2) : 4- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) ブタン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.83 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.19 (m, 7 H)。

実施例3 (3) : 5- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) ペンタン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.66 (m, 4 H), 2.03 (m, 4 H), 2.21 (t, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 3.92 (t, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.18 (m, 7 H)。

実施例3 (4) : 2-メチル-N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アラニン

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.34 (s, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 3.87 (t, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 7.13 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H)。

実施例 3 (5) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} バリン

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 0.94 (m, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.72 (m, 4 H), 3.13 (d, 1 H), 3.86 (t, 2 H), 6.75 (d, 2 H), 6.99 (d, 2 H), 7.12 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H)。

実施例 3 (6) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} フェニルアラニン

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.72 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.62 (m, 4 H), 2.87 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 6.71 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 7.16 (m, 10 H)。

実施例 3 (7) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} セリン

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.10 (m, 4 H), 2.67 (m, 2 H), 2.81 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.44 (t, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 6.84 (d, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H)。

実施例 3 (8) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} ホモセリン

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.99 (m, 6 H), 2.57 (t, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 3.43 (m, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 7.12 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H)。

実施例 3 (9) : 2-ヒドロキシ-3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパン酸

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.06 (m, 4 H), 2.65 (t, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 2.97 (m, 3 H), 3.25 (m, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 4.03 (t, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H)。

実施例 3 (10) : 2-メチル-N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} セリン

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.34 (s, 3 H), 2.07 (m, 4 H), 2.67 (t, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 3.54 (d, 1 H), 3.94 (m, 3 H), 6.84 (d, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 7.21 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H)。

実施例 3 (11) : N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} グリシン

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.19 (m, 2 H), 2.87 (t, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 7.27 (m, 6 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.77 (d, 2 H), 7.82 (d, 1 H)。

実施例 3 (12) : 4- ({ [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル } アミノ) ブタン酸

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.84 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H)

), 2.86 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 4.09 (t, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 7.11 (d, 1 H), 7.27 (m, 6 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.76 (m, 3 H)。

実施例 3 (13) : 2-ヒドロキシ-3-([6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル] メチル アミノ) プロパン酸

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H NMR (CDCl₃ + CD₃OD = 5 : 1) : δ 2.19 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 3.11 (dd, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 4.09 (m, 3 H), 4.23 (d, 1 H), 4.29 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.27 (m, 6 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.77 (d, 2 H), 7.82 (s, 1 H)。

実施例 3 (14) : N-(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパン-2-エニル-β-アラニン

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 2.07 (m, 2 H), 2.49 (t, 2 H), 2.79 (t, 2 H), 3.16 (t, 2 H), 3.76 (dd, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 6.12 (dt, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 7.20 (m, 5 H), 7.39 (d, 2 H)。

実施例 3 (15) : 1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}アゼチジン-3-カルボン酸 酢酸塩

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.71 - 1.92 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.32 - 3.46 (m, 1 H), 3.92 (t, 2 H), 4.09 - 4.26 (m, 4 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.14 - 7.29 (m, 5 H)。

実施例 3 (16) : 1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}プロリン

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.82 - 2.19 (m, 7 H), 2.32 - 2.48 (m, 1 H), 2.64 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 2.96 - 3.16 (m, 2 H), 3.15 - 3.29 (m, 1 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 3.91 (t, 2 H), 6.76 - 6.90 (m, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.14 - 7.35 (m, 5 H)。

実施例 3 (17) : 1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピロリジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.92 - 2.12 (m, 4 H), 2.13 - 2.38 (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 3.22 - 3.47 (m, 3 H), 3.52 - 3.65 (m, 1 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 7.16 - 7.33 (m, 5 H)。

実施例 3 (18) : 1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピペリジン-2-カルボン酸

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.44 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.91 (m, 4 H), 1.97 - 2.12 (m, 4 H), 2.12 - 2.27 (m, 1 H), 2.49 - 2.70 (m, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 2.83 - 3.06 (m, 2 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.34 - 3.47 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 3.92 (t, 2 H), 6.77 - 6.87 (m, 2 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 5 H)。

実施例 3 (19) : 1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピペリジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.66 - 1.99 (m, 4 H), 1.99 - 2.15 (m, 4 H), 2.57 - 2.71 (m, 3 H), 2.78 (t, 2 H), 2.88 - 3.39 (m, 6 H), 3.92 (t, 2 H), 6.77 - 6.89 (m, 2 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.16 - 7.31 (m, 5 H)。

実施例 3 (20) : 1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピペリジン-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.78 - 2.15 (m, 8 H), 2.31 - 2.47 (m, 1 H), 2.63 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 2.88 - 3.08 (m, 4 H), 3.34 - 3.50 (m, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 5 H)。

実施例3 (21) : N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 2-ナフチル] メチル } -β-アラニン

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.47 (t, 2 H), 2.87 (t, 2 H), 3.09 (t, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 6 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 3 H)。

実施例3 (22) : N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 2-ナフチル] メチル } -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 2.76 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 3.30 - 3.34 (m, 2 H), 4.09 (t, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 7.13 - 7.29 (m, 7 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H)。

実施例3 (23) : 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 2-ナフチル] メチル } アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 3.64 - 3.76 (m, 1 H), 4.09 (t, 2 H), 4.28 - 4.38 (m, 4 H), 4.52 (s, 2 H), 7.13 - 7.29 (m, 7 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H)。

実施例3 (24) : 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 2-ナフチル] メチル } ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.75 - 1.93 (m, 2 H), 2.09 - 2.27 (m, 4 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.84 (t, 2 H), 3.03 - 3.14 (m, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 7.13 - 7.29 (m, 7 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H)。

実施例3 (25) : N- { (2E) - 3- [2-メチル-4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー-2-エニル } -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.74 - 2.81 (m, 4 H), 3.27 - 3.31 (m, 2 H), 3.83 (d, 2 H), 3.95 (t, 2 H), 6.02 (dt, 1 H), 6.71 - 6.76 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.12 - 7.29 (m, 5 H), 7.44 (d, 1 H)。

実施例3 (26) : N- ((2E) - 3- { 2-メチル-4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパー-2-エニル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.44 - 1.55 (m, 2 H), 1.61 - 1.84 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.76 (t, 2 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 3.82 (d, 2 H), 3.95 (t, 2 H), 6.02 (dt, 1 H), 6.70 - 6.74 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 7.10 - 7.26 (m, 5 H), 7.43 (d, 1 H)。

実施例3 (27) : 1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル } ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.81 - 2.16 (m, 6 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 2.79 (t, 2 H), 2.90 - 3.07 (m, 2 H), 3.38 - 3.51 (m, 2 H), 3.78 (d, 2 H), 3.97 (t, 2 H), 6.07 - 6.18 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.89 (d, 2 H), 7.11 - 7.29 (m, 5 H), 7.41 (d, 2 H)。

実施例3 (28) : 1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル } ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

－2－プロペニル} アゼチジン－3－カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 2.01 – 2.12 (m, 2 H), 2.79 (t, 2 H), 3.63 – 3.71 (m, 1 H), 3.92 – 3.99 (m, 4 H), 4.23 – 4.40 (m, 4 H), 5.97 – 6.09 (m, 1 H), 6.81 – 6.92 (m, 3 H), 7.11 – 7.28 (m, 5 H), 7.40 (d, 2 H)。

実施例 3 (29) : N－((2E)－3－{4－[(5－フェニルペンチル) オキシ] フェニル}－2－プロペニル)－β－アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.41 – 1.57 (m, 2 H), 1.61 – 1.74 (m, 2 H), 1.74 – 1.85 (m, 2 H), 2.63 (t, 2 H), 2.76 (t, 2 H), 3.25 – 3.33 (m, 2 H), 3.80 (d, 2 H), 3.97 (t, 2 H), 6.11 (dt, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 7.08 – 7.30 (m, 5 H), 7.39 (d, 2 H)。

実施例 3 (30) : N－({6－[(5－フェニルペンチル) オキシ]－2－ナフチル} メチル)－β－アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.48 – 1.63 (m, 2 H), 1.64 – 1.79 (m, 2 H), 1.80 – 1.94 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.76 (t, 2 H), 3.18 – 3.42 (m, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 7.07 – 7.29 (m, 7 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.88 – 7.93 (m, 1 H)。

実施例 3 (31) : 1－({6－[(5－フェニルペンチル) オキシ]－2－ナフチル} メチル) アゼチジン－3－カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.46 – 1.64 (m, 2 H), 1.64 – 1.79 (m, 2 H), 1.79 – 1.95 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 3.58 – 3.76 (m, 1 H), 4.09 (t, 2 H), 4.26 – 4.39 (m, 4 H), 4.51 (s, 2 H), 7.06 – 7.29 (m, 7 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.88 – 7.92 (m, 1 H)。

実施例 3 (32) : 1－({6－[(5－フェニルペンチル) オキシ]－2－ナフチル} メチル) ピペリジン－4－カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.46 – 1.64 (m, 2 H), 1.63 – 1.79 (m, 2 H), 1.79 – 1.97 (m, 4 H), 2.10 – 2.32 (m, 2 H), 2.55 – 2.74 (m, 1 H), 2.65 (t, 2 H), 2.98 – 3.23 (m, 2 H), 3.45 – 3.65 (m, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 7.07 – 7.30 (m, 7 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.90 – 7.97 (m, 1 H)。

実施例 3 (33) : N－{ [6－(4－フェニルブトキシ)－2－ナフチル] メチル }－β－アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.78 – 1.95 (m, 4 H), 2.64 – 2.79 (m, 4 H), 3.23 – 3.36 (m, 2 H), 4.07 – 4.16 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 7.09 – 7.31 (m, 7 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.87 – 7.92 (m, 1 H)。

実施例 3 (34) : 1－{ [6－(4－フェニルブトキシ)－2－ナフチル] メチル } アゼチジン－3－カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.79 – 1.94 (m, 4 H), 2.64 – 2.77 (m, 2 H), 3.65 – 3.77 (m, 1 H), 4.06 – 4.17 (m, 2 H), 4.22 – 4.42 (m, 4 H), 4.52 (s, 2 H), 7.08 – 7.30 (m, 7 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.83 (t, 2 H), 7.88 – 7.94 (m, 1 H)。

実施例 3 (35) : 1－{ [6－(4－フェニルブトキシ)－2－ナフチル] メチル } ピペリジン－4－カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4)。

実施例 3 (36) : N－({6－[3－(4－クロロフェニル) プロポキシ]－2－ナフチル} メチル)－β－アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.03 - 2.24 (m, 2 H), 2.76 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 3.25 - 3.36 (m, 2 H), 4.09 (t, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 6 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.83 (t, 2 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H)。

実施例 3 (37) : 1- ({6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] -2-ナフチル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.05 - 2.21 (m, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 3.60 - 3.79 (m, 1 H), 4.09 (t, 2 H), 4.24 - 4.40 (m, 4 H), 4.52 (s, 2 H), 7.17 - 7.31 (m, 6 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H)。

実施例 3 (38) : 1- ({6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] -2-ナフチル} メチル) ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.72 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.32 (m, 4 H), 2.52 - 2.71 (m, 1 H), 2.83 (t, 2 H), 2.95 - 3.20 (m, 2 H), 3.47 - 3.69 (m, 2 H), 4.09 (t, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 7.13 - 7.32 (m, 6 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 2 H), 7.90 - 7.99 (m, 1 H)。

実施例 4 : tert-ブチル N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] - β -アラニエート

4- (3-アミノプロピル) フェノール (1.83 g) のメタノール (25 mL) 溶液に室温で tert-ブチル アクリレート (1.7 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル \rightarrow 酢酸エチル:メタノール=3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。

【0380】

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール=5:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45 (s, 9 H), 1.79 (m, 2 H), 2.44 (t, 2 H), 2.60 (m, 4 H), 2.83 (t, 2 H), 6.68 (d, 2 H), 6.99 (d, 2 H)。

実施例 5 : tert-ブチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] - β -アラニエート

実施例 4 で製造した化合物 (1.55 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0℃でジ-tert-ブチルジカーボネート (1.15 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1 \rightarrow 3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.57 g) を得た。

【0381】

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43 (m, 18 H), 1.79 (m, 2 H), 2.51 (m, 4 H), 3.22 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 4.92 (s, 1 H), 6.75 (d, 2 H), 7.03 (d, 2 H)。

実施例 6 : tert-ブチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニエート

実施例 5 で製造した化合物 (3.6 g) のジメチルホルムアミド (36 mL) 溶液に室温で炭酸カリウム (4.20 g) を加え、(3-プロモプロピル) ベンゼン (2.31 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に加え、混合溶媒 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1; 2回) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:1 \rightarrow 4:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.4 g) を得た。

【0382】

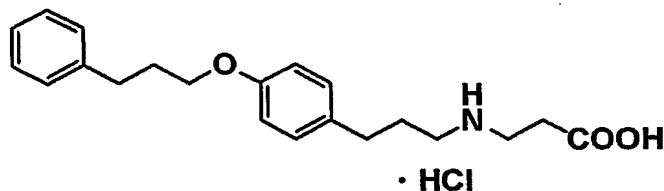
TLC : Rf 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=10:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 18 H), 1.81 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 2.52 (m, 4 H), 2.81 (t, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 6.81 (d, 2 H), 7.08 (d, 2 H), 7.21 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H)。

実施例 7: N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン 塩酸塩

【0383】

【化99】



【0384】

実施例 6 で製造した化合物 (4.68 g) の 1, 4-ジオキサン (9 mL) 溶液に室温で 4 N 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (38 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取後、乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物 (2.87 g) を得た。

【0385】

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 2.02 (m, 4 H), 2.65 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 7.20 (m, 5 H)。

実施例 8~8 (3)

(3-プロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 6→実施例 7 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

実施例 8: N- (3- {4- [3- (4-メトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 2.00 (m, 4 H), 2.69 (m, 6 H), 3.01 (m, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.90 (t, 2 H), 6.82 (m, 4 H), 7.11 (m, 4 H)。

実施例 8 (1): N- (3- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン 酢酸塩

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 1.90 (s, 3 H), 2.02 (m, 4 H), 2.47 (t, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.73 (t, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 3.11 (t, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91 (t, 2 H), 6.76 (m, 2 H), 6.84 (m, 3 H), 7.12 (d, 2 H)。

実施例 8 (2): N- (3- {4- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 2.02 (m, 4 H), 2.65 (t, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H)。

実施例 8 (3): N- (3- {4- [(7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.14 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.84 (m, 2 H), 2.56 (t, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.99 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H), 8.66 (s, 2 H)。

実施例 9: メチル N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -N- (トリフルオロアセチル) -β-アラニエート

チラミン (3.0 g) のメタノール (40 mL) 溶液にメチル アクリレート (0.98 mL) のメタノール (5.0 mL) を室温で滴下し、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンで共沸した。残渣をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、0℃ で無水トリフルオロ酢酸 (4.6 mL) およびピリジン (2.6 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム (30 mL) を加えた。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水および 1 N 塩酸で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=40:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.43 g) を得た。

【0386】

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=8:1:0.1);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.63 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 2.90 - 2.96 (m, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 6.71 (d, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 8.83 (s, 1 H)。

実施例 10: メチル N- (2- {4- [(3-フェニルプロパー 2-イニル) オキシ] フェニル} エチル) -N- (トリフルオロアセチル) -β-アラニエート

メチル 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパノエートの代わりに実施例 9 で製造した化合物、および 3-フェニルプロパン-1-オールに 3-フェニルプロパー 2-イン-1-オールを用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

【0387】

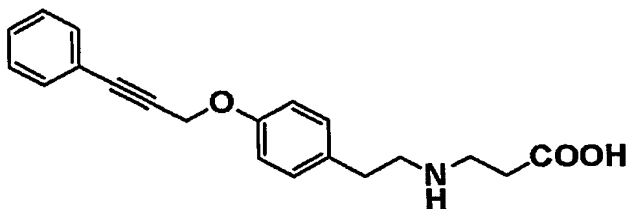
TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.55 (t, 1.2 H), 2.68 (t, 0.8 H), 2.79 - 2.92 (m, 2 H), 3.51 - 3.70 (m, 4 H), 3.67 - 3.70 (m, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 6.93 - 7.04 (m, 2 H), 7.08 - 7.19 (m, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 3 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H)。

実施例 11: N- (2- {4- [(3-フェニルプロパー 2-イニル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン

【0388】

【化 100】



【0389】

実施例 10 で製造した化合物 (39 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) の混合溶液に室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加えて、3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: ギ酸=15:1:0.5) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (18 mg) を得た。

【0390】

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: ギ酸=10:1:0.5);

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.48 (t, 2 H), 2.95 (t, 2 H), 3.11 - 3.26 (m, 4 H), 4.93 (s, 2 H), 7.02 (d, 2 H), 7.24 (d, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 3 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H)。

実施例 12 ~ 12 (2)

メチル 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパノエートの代わりに相当するアルコール化合物、および 3-フェニルプロパン-1-オールに相当するアルコール化合物を用いて、実施例 1 → 実施例 11 と同様の操作に付すことにより、さらに必要に応じて

公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

実施例 12: N- [2- (4- { [(2E) -3-フェニルプロパー 2-エニル] オキシ
{ フェニル) エチル] -β-アラニン ギ酸塩

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: ギ酸=10:1:0.5);

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.52 (t, 2 H), 2.93 (t, 2 H), 3.14 - 3.27 (m, 4 H), 4.69 (dd, 2 H), 6.43 (dt, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.96 (d, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 3 H), 7.30 (t, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 8.32 (s, 1 H)。

実施例 12 (1): N- (3- {4- [(3-フェニルプロパー 2-イニル) オキシ] フ
エニル} プロピル) -β-アラニン

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: ギ酸=10:1:0.5);

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.89 - 2.05 (m, 2 H), 2.58 (t, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 2.94 - 3.05 (m, 2 H), 3.17 (t, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 6.98 (d, 2 H), 7.17 (d, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 3 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H)。

実施例 12 (2): N- [3- (4- { [(2E) -3-フェニルプロパー 2-エニル]
オキシ} フェニル) プロピル] -β-アラニン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: ギ酸=10:1:0.5);

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.83 - 2.06 (m, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 2 H), 3.14 (t, 2 H), 4.68 (dd, 2 H), 6.43 (dt, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 7.15 (d, 2 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H)。

実施例 13: エチル (2E) -2-シアノ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フ
エニル] アクリレート

4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (240 mg)、シアノ酢酸エチル (0.094 mL) および酢酸アンモニウム (74 mg) を混合し、マイクロウェーブ照射 (50 W、100℃、10分間) 下、反応させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。上記操作を三回繰り返し、3つの残渣を得た。あわせた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1→7:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (629 mg) を得た。

【0391】

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.39 (t, 3 H), 2.15 (m, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 4.04 (t, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 7.21 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H), 7.99 (d, 2 H), 8.17 (s, 1 H)。

実施例 14: エチル 2-シアノ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プ
ロパノエート

アルゴン雰囲気下、10%含水パラジウム炭素 (250 mg) にエタノール (1 mL) を加えた後、実施例 13 で製造した化合物 (620 mg) のエタノール (4 mL) および酢酸エチル (4 mL) の混合溶液を加え、水素置換後、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) でろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (594 mg) を得た。

【0392】

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.28 (t, 3 H), 2.10 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 3.67 (dd, 1 H), 3.95 (t, 2 H), 4.24 (q, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 7.19 (m, 5 H), 7.28 (m, 2 H)。

実施例 15: 3-アミノ-2- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] プロパン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム (131 mg) に無水テトラヒドロフラン (10 mL) を加え、実施例 14 で製造した化合物 (290 mg) の無水テトラヒドロフラン (15 mL)

) 溶液を滴下し、60℃で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で1N塩酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムを加え、セライト(商品名)でろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物(284mg)を得た。得られた化合物はさらに精製せずに次の反応に用いた。

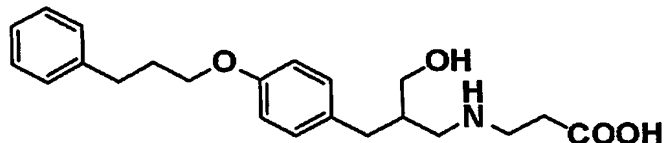
【0393】

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4)。

実施例16: N- [3-ヒドロキシ-2- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] プロピル] -β-アラニン

【0394】

【化101】



【0395】

tert-ブチル N- [3-ヒドロキシ-2- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] プロピル] -β-アラニエート (65mg; 4- (3-アミノプロピル) フェノールの代わりに実施例15で製造した化合物を用いて実施例4と同様の操作に付すことにより、製造した。) のジクロロメタン (3mL) 溶液に0℃でトリフルオロ酢酸 (3mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4) で精製した。得られた粗精製体をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (38mg) を得た。

【0396】

TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル: 酢酸: 水=3:1:1);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (m, 5H)。

実施例17: シアノ [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] メチル アセテート

無水ジクロロメタン (3mL) に0℃でチタンテトライソプロポキシド (0.074mL) および4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (300mg) の無水ジクロロメタン (3mL) 溶液、およびトリメチルシリルシアニド (0.33mL) を順次滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に0℃で1N塩酸 (3mL) を加え、室温で6.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液に室温で無水酢酸 (0.24mL) およびピリジン (0.20mL) を順次滴下し、室温で一晩攪拌し、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (160mg) を得た。

【0397】

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.05 - 2.20 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 3H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 2H)。

実施例18: 3-ヒドロキシ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパンニトリル

無水テトラヒドロフラン (14mL) に-78℃でn-ブチルリチウム (0.94mL; 1.6Mヘキサン溶液) および無水アセトニトリル (0.082mL) を順次滴下し、30分攪拌後、-78℃で4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (300mg) の無水テトラヒドロフラン (3mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪

拌後、氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエーテルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄後、ろ取することにより、下記物性値を有する標題化合物 (238 mg) を得た。

【0398】

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.11 (m, 2 H), 2.18 (d, 1 H), 2.76 (m, 4 H), 3.97 (t, 2 H), 5.00 (td, 1 H), 6.91 (d, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 7.30 (m, 4 H)。

実施例 19 ~ 19 (1)

実施例 14 で製造した化合物の代わりに実施例 17 または実施例 18 で製造した化合物を用いて、実施例 15 → 実施例 4 → 実施例 11 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 19 : N- {2-ヒドロキシ-2- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] エチル} - β -アラニエート ナトリウム塩

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.38 (t, 2 H), 2.68 - 2.90 (m, 6 H), 3.94 (t, 2 H), 4.70 (dd, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 7.12 - 7.28 (m, 7 H)。

実施例 19 (1) : N- {3-ヒドロキシ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.98 - 2.10 (m, 4 H), 2.48 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 4 H), 3.94 (t, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 6.89 (d, 2 H), 7.12 - 7.31 (m, 7 H)。

実施例 20 : 1- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2-エン-1-オール

4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (10.4 g) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 0℃ でプロモ (ビニル) マグネシウムのテトラヒドロフン溶液 (14%, c. a. 1 M) を加え、15 分間攪拌した。反応混合物を冷飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1→3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (10.01 g) を得た。

【0399】

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.85 (d, 1 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.81 (t, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 5.14 - 5.21 (m, 2 H), 5.34 (dt, 1 H), 6.05 (ddd, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 3 H), 7.25 - 7.32 (m, 4 H)。

実施例 21 : オキシラン-2-イル [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] メタノール

実施例 20 で製造した化合物 (3.0 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に室温で m-クロロ過安息香酸 (7.67 g; mCPBA) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物を冷 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液に加え、混合溶媒 (ヘキサン:酢酸エチル=1:5) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1→2:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.96 g) を得た。

【0400】

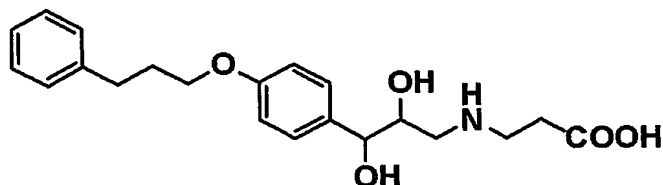
TLC : Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 2.23 (d, 0.5 H), 2.76 - 2.89 (m, 3.5 H), 2.98 (dd, 0.5 H), 3.17 - 3.27 (m, 1 H), 3.97 (t, 2 H), 4.43 (t, 0.5 H), 4.89 (d, 0.5 H), 6.87 - 6.93 (m, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 3 H), 7.26 - 7.36 (m, 4 H)。

実施例 22: N- [2, 3-ジヒドロキシ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル] -β-アラニン

【0401】

【化102】



【0402】

β-アラニン (550 mg) の 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 mL) に室温で実施例 21 で製造した化合物 (350 mg) の 2-プロパノール (2.2 mL) 溶液を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、0℃で1 N 塩酸 (5.5 mL) を加え、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (313 mg) を得た。

【0403】

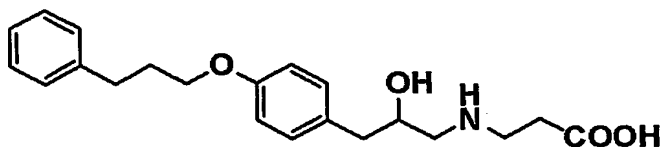
TLC: Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:40:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.01 - 2.10 (m, 2 H), 2.42 - 2.51 (m, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 2.85 - 3.18 (m, 4 H), 3.84 - 3.97 (m, 3 H), 4.52 (d, 0.5 H), 4.59 (d, 0.5 H), 6.88 - 6.92 (m, 2 H), 7.11 - 7.26 (m, 5 H), 7.26 - 7.34 (m, 2 H)。

実施例 23: N- [2-ヒドロキシ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル] -β-アラニン

【0404】

【化103】



【0405】

実施例 20 で製造した化合物の代わりに 1-アリル-4- (3-フェニルプロポキシ) ベンゼンを用いて、実施例 21 → 実施例 22 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

【0406】

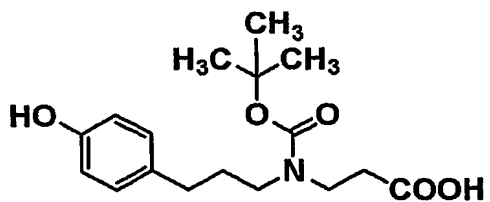
TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.46 (t, 2 H), 2.66 - 2.90 (m, 5 H), 2.99 - 3.19 (m, 3 H), 3.92 (t, 2 H), 3.96 - 4.04 (m, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 7.11 - 7.29 (m, 7 H)。

実施例 24: N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -β-アラニン

【0407】

【化104】



【0408】

実施例 14 で製造した化合物の代わりに 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパンニトリルを用いて、実施例 15 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 11 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

【0409】

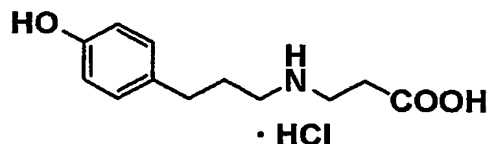
TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9 H), 1.81 (m, 2 H), 2.52 (t, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 3.47 (t, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 7.02 (d, 2 H)。

実施例 25 : N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -β-アラニン 塩酸塩

【0410】

【化105】



【0411】

実施例 6 で製造した化合物の代わりに実施例 24 で製造した化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

【0412】

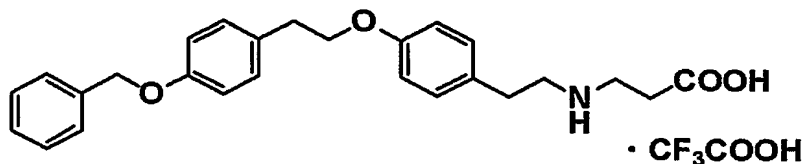
TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 1.95 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 6.71 (d, 2 H), 7.03 (d, 2 H)。

実施例 26 : N- [2- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

【0413】

【化106】



【0414】

(工程 A) Wang 樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製; Cat No. 800296) (1.06 mmol/g、10.6 g、11.2 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 懸濁液に -78℃ で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17.4 mL; 100 mmol) を加え、アクリル酸クロリド (4.06 mL; 50 mmol) を加え、室温で一晩振とうした。溶媒を吸引除去し、得られた樹脂をジクロロメタンで 4 回洗浄後、アクリレート樹脂 (10.9 g) を得た。

(工程 B) アクリレート樹脂 (1.5 g) に室温で 4- (2-アミノエチル) フェノール (20 mmol) の N-メチルピロリドン (20 mL) 溶液を加え、室温で一晩振とうした。溶媒を吸引除去し、得られた樹脂をジクロロメタンで 4 回洗浄後、乾燥し、フェノール樹脂 (1.78 g、1.2 mmol/g) を得た。

(工程 C) フェノール樹脂 (50 mg、0.060 mmol) に室温で 2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール (0.30 mmol) を加え、混合溶媒 (1 mL; ジクロロメタン : 無水テトラヒドロフラン = 1 : 1) を加え、トリ n-ブチルホスフィン (0.30 mmol) を加え、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (0.30 mmol) を加え、室温で一晩振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン : テトラヒドロフラン = 1 : 1) で 3 回、ジクロロメタンで 3 回、メタノールで 4 回、混合溶媒 (ジクロロメタン : メタノール = 3 : 1) で 2 回、およびジクロロメタンで 3 回洗浄後、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) およびジクロロメタン (0.5 mL) を加え、室

温で4時間振とうした。樹脂をろ別し、ジクロロメタンで4回洗浄後、ろ液を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

【0415】

HPLC保持時間(分): 3.67; MS (m/z): 839 (2M + H)⁺, 420 (M + H)⁺。

【0416】

なお、HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行った。

【0417】

使用したカラム: XterraTM MS C₁₈ 5 μm, 4.6 x 50mm I.D.

使用した流速: 3 ml/min

使用した溶媒

A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

実施例26(1)～実施例26(244)

4-(2-アミノエチル)フェノールまたはその代わりに相当する誘導体、および2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノールまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例26と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例26(1): N-{2-[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.34; MS (m/z): 659 (2M + H)⁺, 330 (M + H)⁺, 266。

実施例26(2): N-{2-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.48; MS (m/z): 655 (2M + H)⁺, 328 (M + H)⁺。

実施例26(3): N-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.58; MS (m/z): 683 (2M + H)⁺, 342 (M + H)⁺。

実施例26(4): N-(2-{4-[4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.54; MS (m/z): 743 (2M + H)⁺, 372 (M + H)⁺。

実施例26(5): N-(2-{4-[2-(ベンジルスルファニル)エトキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.48; MS (m/z): 719 (2M + H)⁺, 360 (M + H)⁺。

実施例26(6): N-{2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.45; MS (m/z): 687 (2M + H)⁺, 344 (M + H)⁺。

実施例26(7): N-{2-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.56; MS (m/z): 611 (2M + H)⁺, 306 (M + H)⁺。

実施例26(8): N-(2-{4-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エトキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.46; MS (m/z): 699 (2M + H)⁺, 350 (M + H)⁺。

実施例26(9): N-(2-{4-[(3-フェノキシベンジル)オキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.62; MS (m/z): 783 (2M + H)⁺, 392 (M + H)⁺。

実施例26(10): N-{2-[4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.64; MS (m/z): 639 (2M + H)⁺, 320 (M + H)⁺。

実施例26(11): N-{2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル}-β-ア

ラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.34; MS (m/z) : 599 (2M + H)⁺, 300 (M + H)⁺。実施例 26 (12) : N- {2- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.41; MS (m/z) : 627 (2M + H)⁺, 314 (M + H)⁺。実施例 26 (13) : N- {2- [4- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.51; MS (m/z) : 587 (2M + H)⁺, 294 (M + H)⁺。実施例 26 (14) : N- {2- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.77; MS (m/z) : 667 (2M + H)⁺, 334 (M + H)⁺。実施例 26 (15) : N- (2- {4- [(4-tert-ブチルベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.50; MS (m/z) : 711 (2M + H)⁺, 356 (M + H)⁺。実施例 26 (16) : N- (2- {4- [(4-シクロヘキシルベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.65; MS (m/z) : 763 (2M + H)⁺, 382 (M + H)⁺。実施例 26 (17) : N- {3- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロピル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.39; MS (m/z) : 655 (2M + H)⁺, 328 (M + H)⁺。実施例 26 (18) : N- (3- {4- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.46; MS (m/z) : 683 (2M + H)⁺, 342 (M + H)⁺。実施例 26 (19) : N- (3- {4- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.47; MS (m/z) : 683 (2M + H)⁺, 342 (M + H)⁺。実施例 26 (20) : N- (3- {4- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.48; MS (m/z) : 683 (2M + H)⁺, 342 (M + H)⁺。実施例 26 (21) : N- {3- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.30; MS (m/z) : 627 (2M + H)⁺, 314 (M + H)⁺。実施例 26 (22) : N- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ}ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.56; MS (m/z) : 406 (M + H)⁺。実施例 26 (23) : N- [4- (2-フェノキシエトキシ) ベンジル] -β-アラニントリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.22; MS (m/z) : 316 (M + H)⁺, 227。実施例 26 (24) : N- {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.21; MS (m/z) : 330 (M + H)⁺, 241。実施例 26 (25) : N- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] -β-アラニントリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.35; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺, 225。実施例 26 (26) : N- [4- (4-フェニルブトキシ) ベンジル] -β-アラニントリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.43; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺, 239。実施例 26 (27) : N- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間(分) : 3.54; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺, 253。

実施例 26 (28) : N-[4-(2-チエン-2-イルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.21; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺, 217.

実施例 26 (29) : N-{4-[2-(ベンジルスルファニル) エトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 346 (M + H)⁺, 151.

実施例 26 (30) : N-{4-[(6-フェニルヘキシル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.61; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺.

実施例 26 (31) : N-{4-[3-(ベンジルオキシ) プロポキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.28; MS (m/z) : 344 (M + H)⁺, 255.

実施例 26 (32) : N-{4-[(7-フェニルヘプチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.72; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺.

実施例 26 (33) : N-[4-(3-フェノキシプロポキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.32; MS (m/z) : 330 (M + H)⁺, 241.

実施例 26 (34) : N-{4-[(9-フェニルノニル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.91; MS (m/z) : 398 (M + H)⁺, 309.

実施例 26 (35) : N-{4-[(8-フェニルオクタール) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.82; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺, 295.

実施例 26 (36) : N-[4-(シクロヘキシルメトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.41; MS (m/z) : 292 (M + H)⁺, 203.

実施例 26 (37) : N-[4-(2-シクロペンチルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.41; MS (m/z) : 292 (M + H)⁺, 203.

実施例 26 (38) : N-(4-{[5-(ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ} ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.43; MS (m/z) : 372 (M + H)⁺, 283.

実施例 26 (39) : N-{4-[4-(ベンジルオキシ) ブトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.36; MS (m/z) : 358 (M + H)⁺, 269.

実施例 26 (40) : N-{4-[(3-フェノキシベンジル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.48; MS (m/z) : 378 (M + H)⁺, 289.

実施例 26 (41) : N-[4-(2-シクロヘキシルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.50; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺, 217.

実施例 26 (42) : N-(4-ブトキシベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.15; MS (m/z) : 252 (M + H)⁺, 163.

実施例 26 (43) : N-[4-(シクロペンチルメトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 278 (M + H)⁺, 189.

実施例 26 (44) : N-[4-(ベンジルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- HPLC保持時間 (分) : 3.18; MS (m/z) : 286 (M + H)⁺, 197。
実施例 26 (45) : N- [4- (2-フェニルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン
トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.26; MS (m/z) : 300 (M + H)⁺, 211。
実施例 26 (46) : N- (4-イソブトキシベンジル) -β-アラニン トリフルオロ
酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.17; MS (m/z) : 252 (M + H)⁺, 163。
実施例 26 (47) : N- {4- [(4-メチルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-ア
ラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺, 191。
実施例 26 (48) : N- [4- (3, 3-ジメチルブトキシ) ベンジル] -β-アラニ
ン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺, 191。
実施例 26 (49) : N- {4- [(2-プロピルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.59; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺, 219。
実施例 26 (50) : N- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] -β-ア
ラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.61; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺, 231。
実施例 26 (51) : N- [4- (ペンチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフ
ルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 266 (M + H)⁺, 177。
実施例 26 (52) : N- [4- (ヘキシルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフ
ルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺, 191。
実施例 26 (53) : N- [4- (ヘプチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフ
ルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.50; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺, 205。
実施例 26 (54) : N- [4- (オクチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフ
ルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺, 219。
実施例 26 (55) : N- {4- [(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル} -β-ア
ラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.32; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺, 231。
実施例 26 (56) : N- [3- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エト
キシ} フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 434 (M + H)⁺, 219。
実施例 26 (57) : N- {3- [4- (2-フェノキシエトキシ) フェニル] プロピル
} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 344 (M + H)⁺。
実施例 26 (58) : N- (3- {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] フェニル}
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 358 (M + H)⁺。
実施例 26 (59) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル
} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。
実施例 26 (60) : N- {3- [4- (2-チエン-2-イルエトキシ) フェニル] プ
ロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 334 (M + H)⁺。
実施例 26 (61) : N- (3- {4- [2- (ベンジルスルファニル) エトキシ] フェ

ニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 374 (M + H)⁺。

実施例 26 (62) : N- (3- {4- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル
} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 372 (M + H)⁺。

実施例 26 (63) : N- {3- [4- (3-フェノキシプロポキシ) フェニル] プロピル
} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 358 (M + H)⁺。

実施例 26 (64) : N- (3- {4- [(9-フェニルノニル) オキシ] フェニル} プロ
ピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 4.00; MS (m/z) : 426 (M + H)⁺。

実施例 26 (65) : N- (3- {4- [(8-フェニルオクチル) オキシ] フェニル} プロ
ピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.93; MS (m/z) : 412 (M + H)⁺。

実施例 26 (66) : N- {3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] プロピル
} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺, 219。

実施例 26 (67) : N- {3- [4- (2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] プロ
ピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺。

実施例 26 (68) : N- [3- (4- { [5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 400 (M + H)⁺。

実施例 26 (69) : N- (3- {4- [4- (ベンジルオキシ) プトキシ] フェニル} プロ
ピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 386 (M + H)⁺。

実施例 26 (70) : N- (3- {4- [(3-フェノキシベンジル) オキシ] フェニル} プロ
ピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58; MS (m/z) : 406 (M + H)⁺, 219。

実施例 26 (71) : N- {3- [4- (2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] プロ
ピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 334 (M + H)⁺, 219。

実施例 26 (72) : N- {3- [4- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] プロピル
} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺。

実施例 26 (73) : N- [3- (4-イソプトキシフェニル) プロピル] - β -アラニ
ン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (74) : N- (3- {4- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル} プロ
ピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (75) : N- {3- [4- (3, 3-ジメチルプトキシ) フェニル] プロピル
} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (76) : N- (3- {4- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル} プロ
ピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 336 (M + H)⁺。

実施例 26 (77) : N- {3- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] プロ
ピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.75; MS (m/z) : 348 (M + H)⁺。

実施例 26 (78) : N- (3- {4- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 350, 348 (M + H)⁺。

実施例 26 (79) : N- (3- {4- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.69; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺。

実施例 26 (80) : N- (3- {4- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 378 (M + H)⁺。

実施例 26 (81) : N- {3- [4- (デシロキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.99; MS (m/z) : 364 (M + H)⁺。

実施例 26 (82) : N- {2- [4- (2-チエン-2-イルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.27; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺。

実施例 26 (83) : N- (2- {4- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺, 219。

実施例 26 (84) : N- (2- {4- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 358 (M + H)⁺。

実施例 26 (85) : N- (2- {4- [(7-フェニルヘプチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.77; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺。

実施例 26 (86) : N- (2- {4- [(9-フェニルノニル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.95; MS (m/z) : 412 (M + H)⁺。

実施例 26 (87) : N- (2- {4- [(8-フェニルオクタール) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.86; MS (m/z) : 398 (M + H)⁺。

実施例 26 (88) : N- {2- [4- (2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.47; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺。

実施例 26 (89) : N- [2- (4- {5- (ベンジルオキシ) ペンチル} オキシ] フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 386 (M + H)⁺。

実施例 26 (90) : N- (2- {4- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 372 (M + H)⁺。

実施例 26 (91) : N- [2- (4-ブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 266 (M + H)⁺。

実施例 26 (92) : N- {2- [4- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 292 (M + H)⁺。

実施例 26 (93) : N- [2- (4-イソブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 266 (M + H)⁺。

実施例 26 (94) : N- (2- {4- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (95) : N- (2- {4- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 322 (M + H)⁺, 219。

実施例 26 (96) : N- {2- [4- (ペンチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (97) : N- {2- [4- (ヘキシルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (98) : N- {2- [4- (ヘプチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺, 219。

実施例 26 (99) : N- {2- [4- (オクチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 322 (M + H)⁺。

実施例 26 (100) : N- (2- {4- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 336, 334 (M + H)⁺。

実施例 26 (101) : N- (2- {4- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.66; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺。

実施例 26 (102) : N- (2- {4- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 364 (M + H)⁺。

実施例 26 (103) : N- (2- {4- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (104) : N- {2- [4- (ノニルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.80; MS (m/z) : 336 (M + H)⁺。

実施例 26 (105) : N- (2- {4- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (106) : N- {2- [4- (デシルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.89; MS (m/z) : 350 (M + H)⁺。

実施例 26 (107) : N- (2- {4- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (108) : N- [2- (3- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ] フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58; MS (m/z) : 420 (M + H)⁺。

実施例 26 (109) : N- {2- [3- (2-フェノキシエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.27; MS (m/z) : 330 (M + H)⁺。

実施例 26 (110) : N- {2- [3- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (111) : N- {2- [3- (4-フェニルブトキシ) フェニル] エチル}

－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.47; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。

実施例26 (112) : N－(2－{3－[(5－フェニルペンチル) オキシ] フェニル
| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.56; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺, 219。

実施例26 (113) : N－(2－{3－[2－(ベンジルスルファニル) エトキシ] フ
| エニル| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.38; MS (m/z) : 360 (M + H)⁺。

実施例26 (114) : N－(2－{3－[(6－フェニルヘキシル) オキシ] フェニル
| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.64; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺。

実施例26 (115) : N－(2－{3－[3－(ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニ
| ル| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.34; MS (m/z) : 358 (M + H)⁺。

実施例26 (116) : N－(2－{3－[(7－フェニルヘプチル) オキシ] フェニル
| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.75; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺。

実施例26 (117) : N－(2－{3－[(9－フェニルノニル) オキシ] フェニル|
| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.95; MS (m/z) : 412 (M + H)⁺。

実施例26 (118) : N－(2－{3－[(8－フェニルオクチル) オキシ] フェニル
| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.84; MS (m/z) : 398 (M + H)⁺。

実施例26 (119) : N－{2－[3－(シクロヘキシルメトキシ) フェニル] エチル
| }－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.45; MS (m/z) : 320, 306 (M + H)⁺。

実施例26 (120) : N－{2－[3－(2－シクロペンチルエトキシ) フェニル] エ
| チル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.45; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺。

実施例26 (121) : N－[2－(3－{[5－(ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ
| フェニル) エチル]－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.47; MS (m/z) : 386 (M + H)⁺。

実施例26 (122) : N－(2－{3－[4－(ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル
| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.42; MS (m/z) : 372 (M + H)⁺。

実施例26 (123) : N－(2－{3－[(3－フェノキシベンジル) オキシ] フェニ
| ル| エチル)－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.51; MS (m/z) : 392 (M + H)⁺。

実施例26 (124) : N－{2－[3－(2－シクロヘキシルエトキシ) フェニル] エ
| チル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.58; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺, 219。

実施例26 (125) : N－[2－(3－ブトキシフェニル) エチル]－β－アラニン
| トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.22; MS (m/z) : 266 (M + H)⁺。

実施例26 (126) : N－{2－[3－(シクロペンチルメトキシ) フェニル] エチル
| }－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.40; MS (m/z) : 336, 320, 292 (M + H)⁺。

実施例26 (127) : N－{2－[3－(ベンジルオキシ) フェニル] エチル}－β－
| アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.23; MS (m/z) : 300 (M + H)⁺。

実施例 26 (128) : N- {2- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺。

実施例 26 (129) : N- [2- (3-イソプロトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 266 (M + H)⁺。

実施例 26 (130) : N- (2- {3- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (131) : N- {2- [3- (3, 3-ジメチルプロトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (132) : N- (2- {3- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 322 (M + H)⁺。

実施例 26 (133) : N- {2- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.66; MS (m/z) : 334 (M + H)⁺。

実施例 26 (134) : N- {2- [3- (ペンチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (135) : N- {2- [3- (ヘキシルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (136) : N- {2- [3- (ヘプチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (137) : N- {2- [3- (オクチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 322 (M + H)⁺。

実施例 26 (138) : N- (2- {3- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.37; MS (m/z) : 336, 334 (M + H)⁺。

実施例 26 (139) : N- (2- {3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺。

実施例 26 (140) : N- (2- {3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.47; MS (m/z) : 364 (M + H)⁺。

実施例 26 (141) : N- (2- {3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (142) : N- {2- [3- (ノニルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.78; MS (m/z) : 336 (M + H)⁺。

実施例 26 (143) : N- (2- {3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (144) : N- {2- [3- (デシルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.88; MS (m/z) : 350 (M + H)⁺。

実施例 26 (145) : N- (2- {3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (146) : N- (3- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 406 (M + H)⁺。

実施例 26 (147) : N- [3- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺。

実施例 26 (148) : N- [3- (4-フェニルブトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (149) : N- {3- [(5-フェニルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。

実施例 26 (150) : N- {3- [2- (ベンジルスルファニル) エトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 360, 346 (M + H)⁺。

実施例 26 (151) : N- {3- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (152) : N- {3- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 344 (M + H)⁺。

実施例 26 (153) : N- {3- [(7-フェニルヘプチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.69; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺。

実施例 26 (154) : N- [3- (3-フェノキシプロポキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 330 (M + H)⁺。

実施例 26 (155) : N- {3- [(9-フェニルノニル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.88; MS (m/z) : 330 (M + H)⁺。

実施例 26 (156) : N- {3- [(8-フェニルオクチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.77; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺。

実施例 26 (157) : N- [3- (2-シクロペンチルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 292 (M + H)⁺。

実施例 26 (158) : N- (3- {5- (ベンジルオキシ) ペンチル} オキシ) ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 372 (M + H)⁺。

実施例 26 (159) : N- {3- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 358 (M + H)⁺。

実施例 26 (160) : N- {3- [(3-フェノキシベンジル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 378 (M + H)⁺。

実施例 26 (161) : N- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

ラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺。

実施例 26 (162) : N- (3-ブトキシベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.14 ; MS (m/z) : 252 (M + H)⁺。

実施例 26 (163) : N- [3- (シクロペンチルメトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 278 (M + H)⁺。

実施例 26 (164) : N- [3- (ベンジルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ; MS (m/z) : 286 (M + H)⁺。

実施例 26 (165) : N- [3- (2-フェニルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ; MS (m/z) : 300 (M + H)⁺。

実施例 26 (166) : N- (3-イソブトキシベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ; MS (m/z) : 252 (M + H)⁺。

実施例 26 (167) : N- {3- [(4-メチルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (168) : N- [3- (3, 3-ジメチルブトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (169) : N- {3- [(2-プロピルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (170) : N- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺。

実施例 26 (171) : N- [3- (ペンチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ; MS (m/z) : 266 (M + H)⁺。

実施例 26 (172) : N- [3- (ヘキシルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (173) : N- [3- (ヘプチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (174) : N- [3- (オクチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (175) : N- {3- [(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 322, 320 (M + H)⁺。

実施例 26 (176) : N- {3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (177) : N- {3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 350 (M + H)⁺。

実施例 26 (178) : N- [3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] ベンジル]
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺。

実施例 26 (179) : N- [3- (ノニルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフル
オロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 322 (M + H)⁺。

実施例 26 (180) : N- [3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] ベンジル]
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺。

実施例 26 (181) : N- [3- (デシルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフル
オロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.80; MS (m/z) : 336 (M + H)⁺。

実施例 26 (182) : N- [3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] ベンジル]
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺。

実施例 26 (183) : N- [3- (3- [2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エ
トキシ] フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 434 (M + H)⁺。

実施例 26 (184) : N- [3- [3- (2-フェノキシエトキシ) フェニル] プロピ
ル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 344 (M + H)⁺。

実施例 26 (185) : N- [3- [3- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピ
ル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。

実施例 26 (186) : N- [3- [3- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル]
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (187) : N- (3- [3- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル]
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 370 (M + H)⁺。

実施例 26 (188) : N- (3- [3- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル]
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.73; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺。

実施例 26 (189) : N- (3- [3- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニ
ル] プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 372 (M + H)⁺。

実施例 26 (190) : N- (3- [3- [(7-フェニルヘプチル) オキシ] フェニル]
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.82; MS (m/z) : 398 (M + H)⁺。

実施例 26 (191) : N- (3- [3- [(9-フェニルノニル) オキシ] フェニル]
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 4.00; MS (m/z) : 426 (M + H)⁺。

実施例 26 (192) : N- (3- [3- [(8-フェニルオクチル) オキシ] フェニル]
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.89; MS (m/z) : 412 (M + H)⁺。

実施例 26 (193) : N- [3- [3- (2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] プ
ロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 320 (M + H)⁺。

実施例 26 (194) : N- [3- (3- [5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ
フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 400 (M + H)⁺。

実施例 26 (195) : N- (3- {3- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル
| プロピル) - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 386 (M + H)⁺。

実施例 26 (196) : N- (3- {3- [(3-フェノキシベンジル) オキシ] フェニル
| プロピル) - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 406 (M + H)⁺。

実施例 26 (197) : N- {3- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] プロ
ピル} - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 334 (M + H)⁺。

実施例 26 (198) : N- [3- (3-ブトキシフェニル) プロピル] - β-アラニン
トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (199) : N- {3- [3- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] プロピ
ル} - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 306 (M + H)⁺。

実施例 26 (200) : N- {3- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} - β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 314 (M + H)⁺。

実施例 26 (201) : N- {3- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロピル
|} - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 328 (M + H)⁺。

実施例 26 (202) : N- [3- (3-イソブトキシフェニル) プロピル] - β-アラ
ニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 280 (M + H)⁺。

実施例 26 (203) : N- (3- {3- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル|
プロピル) - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (204) : N- {3- [3- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] プロ
ピル} - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (205) : N- (3- {3- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル
| プロピル) - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.69; MS (m/z) : 336 (M + H)⁺。

実施例 26 (206) : N- {3- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル]
プロピル} - β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 348 (M + H)⁺。

実施例 26 (207) : N- {3- [3- (ペンチルオキシ) フェニル] プロピル} - β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 294 (M + H)⁺。

実施例 26 (208) : N- {3- [3- (ヘキシルオキシ) フェニル] プロピル} - β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 308 (M + H)⁺。

実施例 26 (209) : N- {3- [3- (ヘプチルオキシ) フェニル] プロピル} - β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 322 (M + H)⁺。

実施例 26 (210) : N- {3- [3- (オクチルオキシ) フェニル] プロピル} - β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 336 (M + H)⁺。

実施例 26 (211) : N- (3- {3- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル|

プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 350, 348 (M + H)⁺。

実施例 26 (212) : N- (3- {3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 384 (M + H)⁺。

実施例 26 (213) : N- (3- {3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 378 (M + H)⁺。

実施例 26 (214) : N- (3- {3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。

実施例 26 (215) : N- {3- [3- (ノニルオキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.84; MS (m/z) : 350 (M + H)⁺。

実施例 26 (216) : N- (3- {3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。

実施例 26 (217) : N- {3- [3- (デシルオキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.93; MS (m/z) : 364 (M + H)⁺。

実施例 26 (218) : N- (3- {3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 342 (M + H)⁺。

実施例 26 (219) : N- (3- {4- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 360 (M + H)⁺。

実施例 26 (220) : N- (3- {4- [3- (4-プロモフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 422, 420 (M + H)⁺。

実施例 26 (221) : N- [3- (4- {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ] フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 410 (M + H)⁺。

実施例 26 (222) : N- (3- {4- [3- (3-メチルフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (223) : N- (3- {4- [3- (2-クロロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 378, 376 (M + H)⁺。

実施例 26 (224) : N- (3- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 412, 410 (M + H)⁺。

実施例 26 (225) : N- (3- {4- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58; MS (m/z) : 378, 376 (M + H)⁺。

実施例 26 (226) : N- (3- {4- [3- (2-メチルフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (227) : N- (3- {4- [3- (3-クロロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 378, 376 (M + H)⁺。

実施例 26 (228): N-(3-{4-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.44; MS (m/z): 372 (M + H)⁺。

実施例 26 (229): N-(3-{4-[3-(2-プロモフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.58; MS (m/z): 422, 420 (M + H)⁺。

実施例 26 (230): N-(3-{4-[3-(3-ニトロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.44; MS (m/z): 387 (M + H)⁺。

実施例 26 (231): N-(3-{4-[3-(3-フルオロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.49; MS (m/z): 360 (M + H)⁺。

実施例 26 (232): N-(3-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.34; MS (m/z): 402 (M + H)⁺。

実施例 26 (233): N-(3-{4-[3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.71; MS (m/z): 434 (M + H)⁺。

実施例 26 (234): N-(3-{4-[3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.53; MS (m/z): 378 (M + H)⁺。

実施例 26 (235): N-(3-{4-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.31; MS (m/z): 432 (M + H)⁺。

実施例 26 (236): N-[3-(4-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.64; MS (m/z): 426 (M + H)⁺。

実施例 26 (237): N-[3-(4-{3-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.69; MS (m/z): 478 (M + H)⁺。

実施例 26 (238): N-(3-{4-[3-(3-プロモフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.60; MS (m/z): 422, 420 (M + H)⁺。

実施例 26 (239): N-[3-(4-{3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.75; MS (m/z): 478 (M + H)⁺。

実施例 26 (240): N-[3-(4-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.60; MS (m/z): 410 (M + H)⁺。

実施例 26 (241): N-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.53; MS (m/z): 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (242): N-{3-[4-(ビスクロ[4. 2. 0]オクター-1, 3, 5-トリエン-7-イルメトキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分): 3.44; MS (m/z): 340 (M + H)⁺。

実施例 26 (243): N-{3-[4-(2-メチル-3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

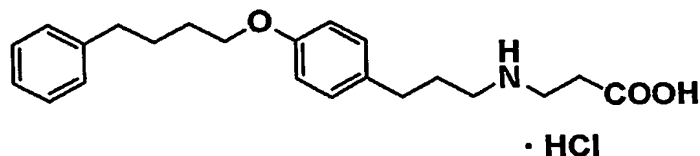
HPLC保持時間(分): 3.55; MS (m/z): 356 (M + H)⁺。

実施例 26 (244): N-{3-[4-(3, 3-ジフェニルプロポキシ)フェニル]

プロピル}- β -アラニン トリフルオロ酢酸塩HPLC保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 418 (M + H)⁺。実施例 27: N-{3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

【0418】

【化107】



【0419】

(工程A) クロロトリチル樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製; Cat No. 800380) (1.00 mmol/g, 1.0 g, 1.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 懸濁液に 0℃で、実施例 24 で製造した化合物 (323 mg) の N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL) およびジクロロメタン (5 mL) の混合溶液を滴下し、ジクロロメタン (2 mL) で洗いこみ、室温で 5 時間振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン: メタノール: ジイソプロピルエチルアミン=5:1:6:3) で 3 回、ジクロロメタンで 3 回、N, N-ジメチルホルムアミドで 2 回、ジクロロメタンで 2 回洗浄後、乾燥することでフェノール樹脂 (1.195 g) を得た。

(工程B) フェノール樹脂 (100 mg) に室温で 4-フェニルブタン-1-オール (0.42 mmol) を加えた後、無水テトラヒドロフラン (0.4 mL)、ジクロロメタン (0.4 mL) を加え、室温で トリ-n-ブチルホスフィン (0.42 mmol) を滴下し、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (0.42 mmol) を加え、室温で 5 時間振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン: テトラヒドロフラン=1:1) で 4 回、ジクロロメタンで 2 回洗浄後、乾燥することでフェニルエーテル樹脂 (c. a. 100 mg) を得た。

(工程C) フェニルエーテル樹脂 (c. a. 100 mg) に室温で酢酸 (0.2 mL)、トリフルオロエタノール (0.2 mL) およびジクロロメタン (0.6 mL) を加え、室温で 3 時間振とうした。樹脂をろ別し、混合溶媒 (酢酸: トリフルオロエタノール: ジクロロメタン=1:1:3) で 2 回、ジクロロメタンで 4 回洗浄後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1→酢酸エチル) で精製することにより、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン (2 mg; Boc 体) を得た。

(工程D) Boc 体に室温で 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (2 mg) を得た。

【0420】

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.76 (m, 4 H), 1.96 (m, 2 H), 2.68 (m, 6 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.17 (m, 7 H)。
実施例 27 (1) ~ 27 (9)

4-フェニルブタン-1-オールの代わりに相当する化合物を用いて、実施例 27 と同様の操作に付すことにより、以下に示す化合物を得た。なお、実施例 27 (9) の化合物を製造するにおいては、工程 D は行なわなかった。

実施例 27 (1): N-(3-[4-(6-フェニルヘキシル)オキシ]フェニル)プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.42 (m, 4 H), 1.64 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.66 (m, 6 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.91 (t, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.13 (m, 5 H), 7.22 (m, 2 H)。

実施例27(2): N-(3-{4-[(7-フェニルヘプチル)オキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.38 (m, 6 H), 1.62 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.66 (m, 6 H), 3.01 (m, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 7.12 (m, 5 H), 7.23 (m, 2 H)。

実施例27(3): N-[3-(4-プトキシフェニル)プロピル]-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.97 (t, 3 H), 1.47 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.67 (m, 4 H), 3.01 (m, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 3.93 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H)。

実施例27(4): N-{3-[4-(ペンチルオキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.24 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.94 (t, 3 H), 1.41 (m, 4 H), 1.72 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H)。

実施例27(5): N-{3-[4-(ヘキシルオキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.91 (m, 3 H), 1.35 (m, 4 H), 1.48 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.93 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H)。

実施例27(6): N-{3-[4-(ヘプチルオキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.90 (m, 3 H), 1.32 (m, 8 H), 1.72 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H)。

実施例27(7): N-{3-[4-(オクチルオキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.90 (m, 3 H), 1.31 (m, 10 H), 1.74 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H)。

実施例27(8): N-{3-[4-(ノニルオキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.89 (m, 3 H), 1.29 (m, 12 H), 1.73 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H)。

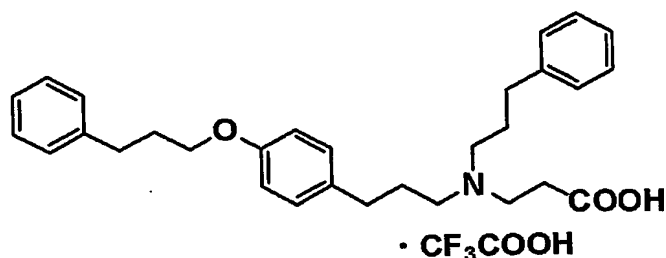
実施例27(9): N-(tert-プトキシカルボニル)-N-(3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール=10:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9 H), 1.67 (m, 8 H), 2.53 (t, 2 H), 2.64 (m, 4 H), 3.23 (t, 2 H), 3.47 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 6.81 (d, 2 H), 7.07 (d, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 7.27 (m, 3 H)。

実施例28: N-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}-N-(3-フェニルプロピル)-β-アラニン

【0421】
【化108】



【0422】

tert-ブチル N- {3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニエート (8.0 mg) のジクロロエタン (0.2 mL) 溶液に3-フェニルプロパナール (0.008 mL) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (21 mg) を加えて17時間室温で振とうした。反応混合物にメタノール (1.0 mL) を加えて希釈し、ランタントシルスルホン酸樹脂 (ミモトープ社製; Cat No. MIL1025) (2ピン、0.3 mmol) を加えて1時間放置した。ランタンを反応混合物から取り出し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄した後、5% トリエチルアミン-メタノール溶液 (1.0 mL x 2) に30分間浸した。得られた液を回収し、それらを合わせて濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) を加えて、室温で16時間攪拌後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (10 mg) を得た。

【0423】

TLC: R_f 0.81 (酢酸エチル: 酢酸: 水=3:1:1);

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.83 - 2.00 (m, 4 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H), 2.57 - 2.69 (m, 4 H), 2.70 - 2.84 (m, 4 H), 3.04 - 3.20 (m, 4 H), 3.40 (t, 2 H), 3.91 (t, 2 H), 6.83 (d, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 7.14 - 7.33 (m, 10 H)。

【0424】

[生物学的実施例]

以下に示す生物学的実施例において本発明化合物の薬理活性を確認した。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明化合物を評価するための、本発明の測定方法は、測定方法、測定精度および/または測定感度に改良等を加えたものである。以下に詳細を示す。組織ブレパートの作製についても、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、常法となっている方法を活用し、適宜改良等を加えた。

実施例1: [³H] -S1PのEDG-6への結合に対する化合物の拮抗作用の測定

EDG-6過剰発現細胞を12穴プレートに2×10⁵個播き、12時間後に細胞を0.5 mLのアッセイバッファーで2回洗浄した。K_D値、B_{max}値を出すための飽和結合実験においては種々の濃度のD-エリスロースフィンゴシン-3- [³H] -1-ホスフェートと2 μLの0.01 N NaOHを加えた0.4 mLのアッセイバッファー中に、60分氷上の条件で細胞をインキュベートした。次にウェルを0.8 mLのアッセイバッファーで2回洗浄した後、0.5% TCA 0.1 mL、ライシスバッファー (2% Na₂CO₃、4% NaOH、0.1% SDS) 0.4 mL、1 N HCl 0.1 mLを加えて、細胞全体を破碎させた。0.5 mLの破碎液をピペットマンにてガラスバイアル (PACKARD) へ回収し、7 mLのACSI I (Amersham) を加え、よく攪拌させた後に、液体シンチレーションカウンター (TRI-CARB 2900TR PACKARD) で放射活性を測定し、K_D値を求めた。なお、非特異的結合は0.01 N NaOHの代わりに非標識S1Pを終濃度で25 μMとなるように加えることにより求めた。また以上より求めたK_D値をもとにK_i値を求める競合結合実験では、5 nmol/LのD-エリスロースフィンゴシン-3- [³H] -1-ホスフェートと0~1 μmol/Lの評価化合物を加えた0.4 mLのアッセイバッファー中にお

いて、60分氷上の条件で細胞をインキュベートした。以下、洗浄作業以降は飽和結合実験と同様にして放射活性を測定した。

【結果】本発明化合物は、 $100\mu\text{mol/L}$ にて拮抗作用を示した。例えば、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸の K_i 値は $0.352\mu\text{mol/L}$ であった。

実施例2：血中リンパ球数の測定と、化合物のリンパ器官へのホーミング促進作用の検討

雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）に本発明化合物を経口投与した。投与4時間後、エーテル麻酔下において、腹部大静脈より採血した。得られた血液の一部を、多項目自動血球計数装置（Sysmex SF-3000）を用い、血球数を計測し、リンパ球数、好中球数、血小板数を測定した。尚、評価に用いるラットは、12時間以上絶食したものをを用いた。例数は4または5で行った。

【結果】本発明化合物は、リンパ球数を減少させた。例えば、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸は、10、30、100mg/kgで濃度依存的にリンパ球数を減少させた。

実施例3：細胞内カルシウムイオン $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の濃度変化をモニターすることによる本発明化合物のEDG拮抗活性の評価：

ヒトEDG-1、EDG-3、EDG-5またはEDG-8遺伝子をそれぞれ過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（CHO）細胞を、10%FBS（ウシ胎児血清）、ペニシリン/ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン（ $5\mu\text{g/ml}$ ）含有のHam's F12培地（GIBCO BRL社製）で培養した。培養した細胞を $5\mu\text{M}$ Fura2-AM溶液（10%FBS、20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、および2.5mM プロベネシド含有のHam's F12培地）中で、37℃、60分間インキュベートした。20mM HEPES緩衝液（pH7.4）および2.5mM プロベネシドを含むHanks液で1回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム（FDSS6000；浜松ホトニクス（株））にプレートを設定し、30秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験薬（終濃度： 1nM ～ $10\mu\text{M}$ 、ジメチルスルホキシド（DMSO）溶液）を添加し、その5分後にS1P（終濃度： 100nM ）を添加して、S1P添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を3秒間隔で測定した（励起波長340nmおよび380nm、蛍光波長500nm）。

【0425】

化合物の各EDGに対するアゴニスト活性は、評価化合物の代わりにDMSOを添加したウエルでのS1P刺激でのピーク値をコントロール値（A）とし、評価化合物の添加前の値から添加後の蛍光比の上昇値（B）とを比較し、細胞内カルシウムイオン $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度上昇率を%で、 $\text{上昇率}(\%) = (B/A) \times 100$ で算出した。化合物の各濃度での上昇率を求め EC_{50} 値を算出した。

実施例4：リンパ節の組織染色：

実施例2で使用した、化合物投与を行った雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）および媒体のみを投与したラットより、それぞれ種々リンパ節を摘出した。定法に従い、組織をホルマリン固定した後、組織断片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色法により、リンパ組織内の皮質部、髄質部、辺縁洞部、リンパ洞部等の状態を観察した。

【0426】

【製剤例】

本発明の実施に用いられうる製剤例を以下に示す。

製剤例1：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- ・ 3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸（100g）
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）（20.0g）

- ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）（10.0 g）
- ・微結晶セルロース（870 g）

製剤例 2:

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・ 3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸 (200 g)
- ・ マンニトール (2 kg)
- ・ 蒸留水 (50 L)

【産業上の利用可能性】

【0427】

本発明は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。

【0428】

S1P 受容体（特に EDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

【0429】

一般式 (I) で示される本発明化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、EDG-6 結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】

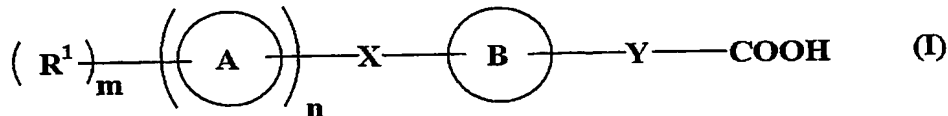
新規な S1P 受容体結合能および／または免疫抑制作用を有する化合物を提供すること

【解決手段】

S1P 結合能を有する化合物を含有してなる薬剤は免疫抑制剤として有用である。

一般式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩、並びにそれらを含有してなる薬剤。

【化 1】



(式中、環 A は環状基；環 B は置換基を有していてもよい環状基；X は主鎖の原子数 1 ～ 8 のスペーサー等；Y は主鎖の原子数 1 ～ 10 のスペーサー等；n は 0、1；n が 1 の場合、m は 0、1 ～ 7 の整数、かつ R¹ は置換基、かつ m が 2 以上のとき R¹ は同じでも異なってもよく、n が 0 の場合、m は 1、かつ R¹ は H、置換基)

上記の一般式 (I) で示される化合物は EDG-6 結合能を有し、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-110573
受付番号	50400570213
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 4月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 4月 2日



特願 2 0 0 4 - 1 1 0 5 7 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 5 9 8 3]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社